

**LORMETAZEPAM UND FLUNITRAZEPAM
IM VERGLEICH
ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCHE VIGILANZ-
BESTIMMUNG NACH GABE VON
LORMETAZEPAM**

Lothar Woeller

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Poliklinik der Universität
München

(Direktor: Prof. Dr. F. Holle)

Abteilung Anästhesie

(Leitung: Prof. Dr. A. Doenicke)

und der

Psychiatrischen Klinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. H. Hippus)

Abteilung für Psychiatrische Neurophysiologie und
EEG-Diagnostik

(Leitung: Prof. Dr. J. Kugler)

LORMETAZEPAM UND FLUNITRAZEPAM IM VERGLEICH
ELEKTROENZEPHALOGRAPHISCHE VIGILANZBESTIMMUNG NACH
GABE VON LORMETAZEPAM

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lothar Woeller

aus
München

1978

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.2.1981



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. PROBLEM	1
II. MATERIAL	3
A. Der Wirkstoff	3
1. Pharmakologie	3
2. Pharmakokinetik von Lormetazepam	4
B. Probanden	5
III. METHODE	9
A. Versuchsanordnung	9
B. Meßgrößen	10
C. Versuchsablauf	13
D. Auswertung	17
E. Statistische Auswertung	22
IV. ERGEBNISSE	25
A. Gruppe 1: 0,5 mg/70 kg KG Lormetazepam i.v.	26
1. Mittelwert-Vigilosomnogramm v. Mittelwert-Okulogramm	26
2. Mittlere Indexwerte der Graphoelemente	28
3. Polygraphische Ableitung einer Versuchsperson	30
B. Gruppe 2: 1,0 mg/70 kg KG Lormetazepam i.v.	40
1. Mittelwert-Vigilosomnogramm v. Mittelwert-Okulogramm	40
2. Mittlere Indexwerte der Graphoelemente	42
3. Polygraphische Ableitung einer Versuchsperson	44
C. Gruppe 3: 2,0 mg/70 kg KG Lormetazepam i.v.	50
1. Mittelwert-Vigilosomnogramm v. Mittelwert-Okulogramm	50
2. Mittlere Indexwerte der Graphoelemente	52
3. Polygraphische Ableitung einer Versuchsperson	54

	Seite
D. Vergleichende Betrachtung von Lormetazepam und Flunitrazepam nach intravenöser Gabe.	60
1. Verdachtsschlüssel	60
2. Vergleiche der Mittelwert-Vigilosomno- gramme von Lormetazepam mit denen von Flunitrazepam	62
a. 0,5 mg/70 kg KG i.v.	62
b. 1,0 mg/70 kg KG i.v.	64
c. 2,0 mg/70 kg KG i.v.	66
d. Vergleich der absoluten Werte der Graphoelemente	68
V. DISKUSSION	69
A. Vergleich der Wirkung von Lormetazepam nach Gaben v. 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg/ 70 kg KG i.v.	69
B. Vergleich der Augenbewegungen nach 0,5 mg/ 70 kg KG, 1,0 mg/70 kg KG und 2,0 mg/70 kg KG Lormetazepam i.v.	75
C. Vergleich der mittleren Indexwerte der Graphoelemente von 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg Lormetazepam	77
D. Vergleichende Betrachtung von Lormetazepam und Flunitrazepam	78
VI. ZUSAMMENFASSUNG	81
VII. LITERATURNACHWEIS	83

I. PROBLEM

Auf der Suche nach geeigneten Mitteln, die in möglichst geringer Dosierung sedierende Wirkungen aufweisen, entwickelte die Firma Schering ein Benzodiazepinderivat, das Lormetazepam (SHF 312). Es hat eine ähnliche Struktur wie das in der Klinik bekannte Lorazepam (Tavor^r), und unterscheidet sich von diesem nur durch einen Methylsubstituenten am Stickstoffatom in Position Nr. 1 (siehe Abb. 1), (37).

Aus orientierenden Tierversuchen der Firma Schering ging hervor, daß Lormetazepam ausgeprägte anxiolytische, muskelrelaxierende, krampfhemmende, sedativ-hypnotische und narkotische Wirkungen hat und in diesen Wirkungen vielleicht den meisten in der Klinik verwendeten Benzodiazepinen überlegen ist (37). Dies zeigte ein Versuch, bei dem an Ratten nach intravenöser Gabe nur mit Lormetazepam 2 Minuten post injectionem ein voller narkotischer Effekt in niedrigen, nicht toxischen Dosen erzielt wurde. Flurazepam (Dalmadorm^r), Lorazepam (Tavor^r), Nitrazepam (Mogadan^r), Clonazepam (Rivotril^r) hingegen mußten zum Erzielen gleicher narkotischer Effekte in Dosen verabfolgt werden, die zum Tode der Tiere in Narkose führten. Lediglich Flunitrazepam (Rohypnol^r) erreichte in subletaler Dosis eine doch spät einsetzende, lang anhaltende, reversible Aufhebung des Stellreflexes (39).

Aus ersten Verträglichkeitsstudien am Menschen mit Gaben per os ging hervor, daß die therapeutische Dosis des Lormetazepam unter 5 mg liegen dürfte (38). Weitere Studien ergaben, daß Lormetazepam in Dosen zwischen 0,5 - 2,0 mg intravenös vergleichbare hypnotische Wirkungen aufweist, wie etwa 30 mg Flurazepam (40). Dies würde bedeuten, daß Lormetazepam zum Erzielen einer gleichen Wirkung wie die anderen vergleichbaren Benzodiazepine, eine wesentlich geringere Dosis benötigt (39).

Weitere Versuche mit Lormetazepam in aufsteigenden Dosen von 0,063 - 4 mg/70 kg KG intravenös zeigten, daß die günstigste Dosis bezüglich des gewünschten hypnotischen Effektes ohne gleichzeitiges Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen um etwa 2,0 mg Lormetazepam liegen dürfte (7, 39).

Die Ergebnisse aller bisher durchgeführten Versuche mit Lormetazepam gaben Anlaß zu weiteren klinischen Prüfungen dieser Substanz. Ziel der vorliegenden Studie war es, im Rahmen eines Doppelblindversuches die Wirkung von Lormetazepam in den Dosen von 0,5 mg, 1,0 mg und 2,0 mg mit der von gleichen Dosen Flunitrazepam (Rohypnol^R) zu vergleichen (Speth, 1978).

II. MATERIAL

A. Der Wirkstoff

1. Pharmakologie

Lormetazepam ist ein 7-Chlor-5 (2-Chlorphenyl)-3-Hydroxy-1-Methyl-2, 3-Dihydro-1 H-1,4 Benzodiazepin, 2-on
($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2$) mit einem Molekulargewicht von: 335. 19
(42).

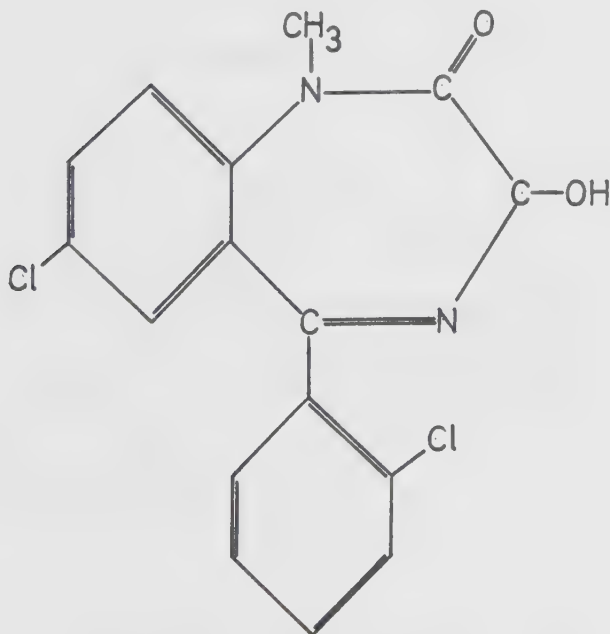


Abb. 1: Strukturformel von Lormetazepam (42).

Die Substanz lag in Form von Ampullen mit 0,2 mg/ml, gelöst in 50 Gewichtsprozenten 1,2 Propandiol (Propylen-glycol) und Wasser vor.

2. Pharmakokinetik von Lormetazepam

Versuche an 5 Probanden zur Pharmakokinetik von 0,2 mg Lormetazepam intravenös (C_{14} markiert) ergaben:

- a. 5 Minuten post injectionem sank die Gesamtradioaktivität des Plasmaspiegels kurzfristig ab, um in der darauffolgenden Zeit bis etwa zur 5. bis 7. Stunde nach der Injektion wieder langsam anzusteigen. Eine maximale Plasmakonzentration wurde nach ca. 5 Stunden mit $12,5 \pm 0,9$ % der Initialdosis beobachtet. Nach 7 - 9 Stunden sank die Plasmakonzentration mit einer mittleren Halbwertszeit von $13,3 \pm 1,6$ Stunden ab.
- b. Die Emittoren der Gesamtradioaktivität wurden bei allen Versuchspersonen praktisch ausschließlich im Harn eliminiert. Die Eliminationsgeschwindigkeit mit einer Halbwertszeit von $12,5 \pm 1,9$ Stunden war über den Beobachtungszeitraum von 3 Tagen konstant. Es erfolgte eine vollständige Elimination nach intravenöser Gabe (17).

Flunitrazepam: Siehe Dissertation Speth, 1978.

B. PROBANDEN

Für den Versuch stellten sich 36 freiwillige männliche Probanden zur Verfügung, die anamnestisch gesund waren, d.h. auch keine erfaßbaren Organerkrankungen hatten.

Folgende Kriterien wurden für die Auswahl der Versuchspersonen angewandt (41):

- a. Alter zwischen 19 und 45 Jahren
- b. Gewicht 50 - 90 kg
- c. Keine pathologischen klinischen Befunde
- d. Keine erkennbaren Organerkrankungen
- e. Keine psychischen Störungen
- f. EKG im Normbereich
- g. EEG ohne Funktionsstörungen
- h. Keine pathologischen Laborbefunde
- i. Keine Nierenfunktionsstörung
- j. Keine Einnahme von Psychopharmaka (Analgetika, Antipsychotika, Tranquillantien, Stimulantien) und keine Drogenabhängigkeit. Wenn früher Psychopharmaka genommen wurden, mußte die letzte Einnahme mindestens 2 Wochen zurückliegen.
- k. Freiwillige Teilnahme

Je 12 Versuchspersonen wurden zu einer Gruppe zusammengefaßt. Die erste Gruppe erhielt 0,5 mg/70 kg Körpergewicht, die zweite Gruppe 1,0 mg/70 kg Körpergewicht, die dritte Gruppe 2,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam/Flunitrazepam.

Gruppe 1 0,5 mg/70 kg Körpergewicht

<u>Nr.</u>	<u>Signatur</u>	<u>Alter</u>	<u>Gewicht</u>	<u>Klinische Befunde</u>
1.	K.S.	24 (J)	83 (kg)	Rhinitis, Raucher
2.	G.K.	22	72	
3.	K.A.	22	82	
4.	V.O.	36	68	
5.	R.M.	22	76	Raucher
6.	P.S.	28	70	Rhinitis, Raucher
7.	S.M.	22	100	
8.	L.S.	19	64	Raucher
9.	G.G.	19	77	Angina, Heuschnupfen
10.	H.R.	30	67	
11.	V.D.	20	76	Pharyngitis
12.	M.B.	36	77	Raucher
	Ø	25	76	5 Raucher, 3 Rhinitis

Tab. 1

Gruppe 2 1,0 mg/70 kg Körpergewicht

<u>Nr.</u>	<u>Signatur</u>	<u>Alter</u>	<u>Gewicht</u>	<u>Klinische Befunde</u>
1.	S.M.	30	65	Raucher
2.	F.W.	27	64	Raucher, unklare cerebrale Störung
3.	M.E.	22	70	Rhinitis
4.	M.D.	22	73	Rhinitis
5.	K.H.	24	74	
6.	M.H.	19	65	
7.	G.B.	28	70	
8.	N.K.	24	86	Raucher
9.	B.M.	21	63	Raucher
10.	R.R.	22	74	
11	G.J.	30	62	
12.	K.V.	22	83	Raucher
	Ø	24	71	5 Raucher, 2 Rhinitis

Tab. 1 Fortsetzung

III. METHODE

A. Versuchsanordnung

Der Versuch wurde cross-over nach dem Doppelblindverfahren angeordnet, d.h. weder der injizierende Anästhesist noch der Untersucher noch der Proband wußten, welche der zwei zu untersuchenden Substanzen (Flunitrazepam oder Lormetazepam) in welcher der drei möglichen Dosen jeweils verabreicht wurde. Die Injektionsspritze wurde von einem anderen Anästhesisten vorbereitet und verklebt, so daß es nicht möglich war, aus der Farbe der Lösung auf die Substanz zu schließen.

Die 36 Probanden wurden in drei Gruppen (n = 12) eingeteilt. Die dem Probanden verabreichte Dosis richtete sich nach seiner Gruppenzugehörigkeit.

Folgende Dosen wurden intravenös verabreicht:

Gruppe 1: 0,5 mg/70 kg Körpergewicht

Gruppe 2: 1,0 mg/70 kg Körpergewicht

Gruppe 3: 2,0 mg/70 kg Körpergewicht

Ein Randomisierungsplan der Reihenfolge, Dosierungen und Präparate für jeden Versuchstag enthielt, wurde vor Beginn der Versuche aufgestellt und war nur dem Versuchsleiter bekannt. Es war vorgesehen, daß dieser in Notfällen von den unmittelbar mit der Durchführung der Versuche betrauten Personen eingesehen werden konnte.

B. MESSGRÖSSEN

Bei allen Probanden wurden im Liegen folgende Meßwerte aufgezeichnet (siehe Abb. 3):

1. EEG: Bipolar über 4 Kanäle in einer paramedianen Reihe über der rechten Hemisphäre. Die Elektroden (Marke Beckmann-Silvercup) wurden an folgenden Punkten befestigt (Abb. 2):

- frontal - Mastoid
- präzentral - Mastoid
- parietal - Mastoid
- okzipital - Mastoid

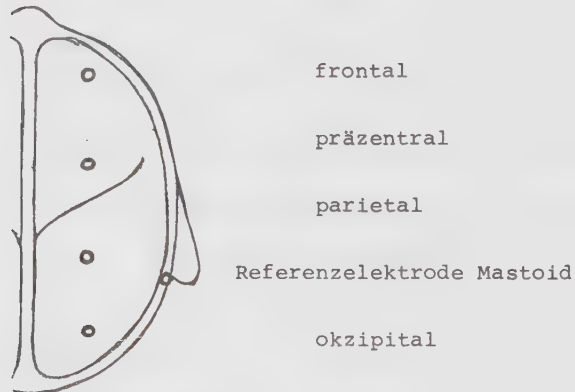


Abb. 2: Schädel-schema mit EEG-Ableitungspunkten.

2. OKULOGRAMM: Abgeleitet von Klebeelektroden beidseits der lateralen Augenwinkel. Damit erfaßt man die motorische Aktivität der Augenmuskeln.
3. EKG: Zwei Einmal-Elektroden wurden an den Oberarmen befestigt und dienten zur Extremitätenableitung I nach Einthoven.
4. ATEMBEWEGUNGEN: Atemfrequenz und Atemtiefe wurden mittels eines Thermoelementes, welches an einer Nasenöffnung befestigt wurde, registriert.
5. BLUTDRUCK: Von einem in der rechten A. radialis eingebrachten Abbocath-Katheter wurde über einen Stetham-Druckwandler die Blutdruckkurve optisch auf einem Monitor der Marke "Hellige" aufgezeichnet. Der mittlere Blutdruck wurde durch fortlaufende Digitalanzeige sichtbar gemacht.
6. HERZFREQUENZ: Diese wurde fortlaufend auf einem Digitalanzeigegerät registriert.

Die unter Punkt 1 - 6 angegebenen Meßgrößen wurden auf einem Bandspeichergerät der Firma Ampex aufgezeichnet und von dort simultan auf einen 8-Kanal-Schreiber der Marke "Accutrace" von Beckmann Instruments auf Endlospapier übertragen. Der Papiervorschub betrug 15 mm/s.

Zusätzlich wurde den Probanden ein Katheter in eine Kubitalvene für die Injektion der Substanz eingeführt. Dieser wurde mittels einer langsam fließenden Elektrolytflüssigkeit während der gesamten Versuchsdauer offen gehalten.

VERSUCHS—AUFBAU

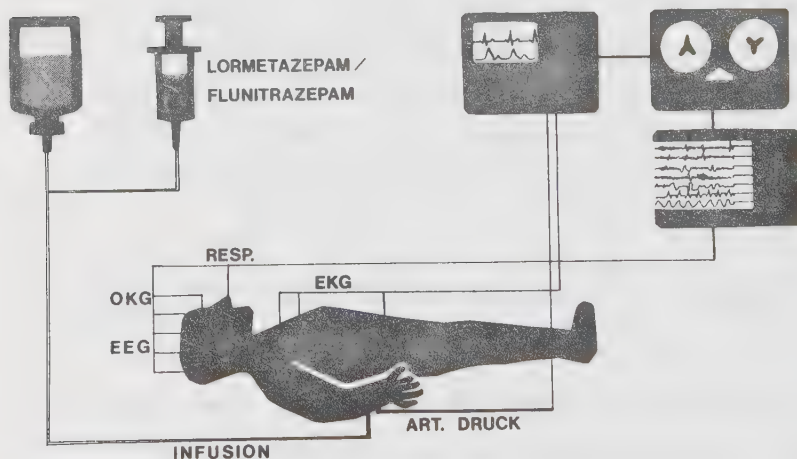


Abb. 3

C. VERSUCHSABLAUF

Die Probanden wurden an zwei verschiedenen Tagen (der Mindestabstand zwischen zwei Versuchen betrug 14 Tage) morgens um 7.00 Uhr nüchtern und ausgeschlafen, d.h. sie mußten mindestens 8 Stunden in der Nacht vor dem Versuch geschlafen haben, in das Labor einbestellt. Der Versuch begann mit einer systematischen Befragung, gefolgt von einer Reihe psychologischer Tests (siehe Dissertation Tesch, Sträßner 1978).

Anschließend wurden die Versuchspersonen in dem eigentlichen Versuchsraum auf eine gepolsterte Liege rücklings gebettet und an die Meßgeräte angeschlossen. Es wurde darauf geachtet, daß die Versuchsbedingungen, wie etwa Beleuchtung, Temperatur und Geräuscharmheit im Versuchsraum bei allen Probanden möglichst konstant gehalten wurde. Um den Probanden Gelegenheit zu geben, sich von den zu erwartenden Aufregungen durch die technischen Vorbereitungen zu erholen, warteten wir ca. 10 Minuten, bis wir den Versuch begannen. Die polygraphischen Aufzeichnungen begannen 5 Minuten vor der Injektion der jeweiligen Substanz. Dies ermöglichte einen intraindividuellen Vergleich der Ausgangsmeßwerte mit den Meßwerten unter Einwirkung des injizierten Pharmakons. Die Injektion der Testsubstanz erfolgte gemäß den Bedingungen der Doppelblindstudie mit verklebter Spritze während

einer Zeitspanne von 60 Sekunden, wobei das Ende der Injektion als Zeitpunkt Null gesetzt wurde. Die anschließende Meßdauer betrug 4 Stunden, wobei nach einer anfänglich kontinuierlichen Aufzeichnung von 2 Stunden im Verlauf der weiteren 2 Stunden bis zum Wecken der Probanden vier Pausen von unterschiedlicher Dauer eingelegt wurden, in denen keine polygraphische Aufzeichnung der Meßwerte erfolgte. (siehe Tabelle 2 und Abb. 4).

Epoche	Ableitung		Pause
	von	bis	
1.	-5 Min.	2 Std. 00 Min.	15 Min.
2.	2 Std. 15 Min.	2 Std. 30 Min.	15 Min.
3.	2 Std. 45 Min.	3 Std. 00 Min.	20 Min.
4.	3 Std. 20 Min.	3 Std. 30 Min.	20 Min.
5.	3 Std. 50 Min.	4 Std. 02 Min.	Wecken: Versuchsende

Tab. 2: Ableitungszeiten mit anschließenden Pausen

Nach 4 Stunden wurden die Probanden gebeten, die Augen kurz zu öffnen (= Wecken). Anschließend wurden noch weitere 2 Minuten bis zum endgültigen Abschluß des Versuches die Meßgrößen bei wieder geschlossenen Augen registriert.

Vom Beginn der polygraphischen Aufzeichnungen bis zur 60. Minute post injectionem wurde zu vorgegebenen Zei-

ten Blut aus dem Katheter in der A. radialis zur arteriellen Blutgasanalyse entnommen. Blutentnahmen fanden 5 Minuten prä injectionem und in der 1., 3., 5., 7., 10., 15., 30., 45. und 60. Minute post injectionem statt. (siehe Dissertation Sohler, Hiebl 1978).

Nach Beendigung des Versuches wurden den Probanden wieder Fragen zu ihrem Befinden und zum Testen ihrer Erinnerungsfähigkeit gestellt (Tesch, Sträßner 1978).

Aus früheren Versuchen war bekannt, daß Verhaltensstörungen in Verbindung mit einer anterograden Amnesie nach Gabe von Flunitrazepam auftreten können (25).

Aus diesem Grunde wurden alle Versuchspersonen mit auffälligen EEG-Befunden (z.B. starke Sedation nach 4 Stunden post injectionem) vom Ende des Versuches bis zum nächsten Morgen in der Klinik observiert. (siehe Dissertation Tesch, Sträßner)

VERSUCHSABLAUF

(LORMETAZEPAM - FLUNITRAZEPAM)

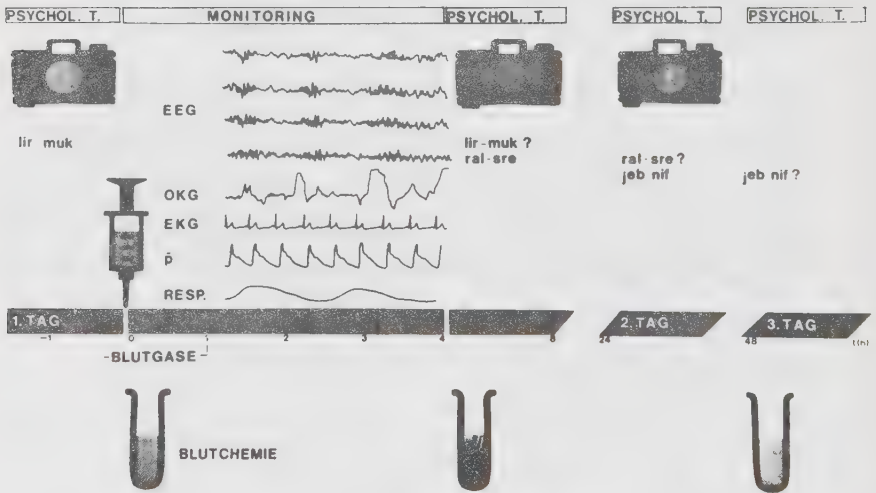


Abb. 4

D. AUSWERTUNG

EEG: Das EEG der einzelnen Probanden wurde auf einem Schreiber der Marke Accutrace von der Firma Beckmann registriert. Die Auswertung erfolgte visuell. Es wurden alle 40 Sekunden die EEG-Stadien bestimmt und aus den so ermittelten Werten für jeden Probanden eine Schlaf-tiefenverlaufskurve (Vigilosomnogramm) erstellt. Für jede Dosisgruppe wurde außerdem noch ein Mittelwert-Vigilosomnogramm mit Standardabweichungen angefertigt.

Die Einteilung der Schlafstadien erfolgte nach dem Schema von Prof. Kugler (siehe Abb. 5), (12, 28, 29, 33).

- A₀ : Normaler Wachzustand
- A₁₋₂ : Schläfrigkeit, Konzentrations- und
Reaktionsfähigkeit vermindert
- B₀₋₂ : Einschlaf- und Ausschlafstadien
- C₀₋₂ : Leichter Schlaf
- D₀₋₂ : Mittlerer Schlaf und chirurgische
Narkosestadien
- E : Narkotischer Tiefschlaf

Einteilung der Schlaf- und Narkosestadien

Rechtschäftig	Jahreszeit	Wachheit	Führendes Kennzeichen	EEG-Muster		Schneit	Narkosestadien	EEG-Muster
				Führendes Kennzeichen	Reaktion			
I	A 1	A 0	α -occipital Normvariante	Vis. Block. Reaktion (VBR)	W	I	Induktion	-Abflachung
			α -Diffusion	VBR verringert				
			α niedrig, spärlich langsam, δ niedrig	VBR paradox				
2	B 2a 2b 2c	B 0 B 1 B 2	δ niedrig, α vereinzelt	VBR fehlt		L	Leichte Narkose	Gemisch. rasche und unterlagerte langsame Wellen
			δ niedrig, spärlich langsam, δ spärlich	niedrige Vertex-W. hohe Vertex-W.				
			δ hoch, 30% d. Zeit δ	K-Komplexe				
3	C 3	C 0 C 1 C 2	δ hoch, 50% d. Zeit δ	breite K-Komplexe		M	Mittlere Narkose	niedrige, langs. Tätigk., v. nied. rasch. W. Überlag.
			δ hoch, langsam, kontin.	δ Aktivitaten				
			δ bis 30% d. Zeit δ	keine				
4	D 4	D 0 D 1 D 2	δ bis 50% d. Zeit δ	keine		T	Tiefe Narkose	hohe langsame Tätigkeit
			δ bis 80% d. Zeit δ	keine				
			δ kontinuierlich	keine				
5	E 5	E 0 E 1 E 2	δ sehr hoch	keine		K	Komatöses Narkosestadium	langsam. period. langs. Grupp./fl. Streck
			δ sehr langsam u. hoch	keine				
			periodisch langsame Gruppen/flache Streck	keine				
6	F 6	F 0 F 1 F 2	niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Well.		K	Komatöses Narkosestadium	langsam. period. langs. Grupp./fl. Streck
			niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Well.				
			niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Well.				

(Abb. 5)

OKULOGRAMM:

Die raschen (RAB) und langsamen (LAB) Augenbewegungen wurden ebenfalls in 40 Sekunden-Intervallen ausgewertet. Traten sie während einer ganzen Epoche auf, so wurde dies ausgedrückt durch die Indexzahl 10 (100 %), waren keine feststellbar so ergab dies die Indexzahl 0 (0 %). Die so ermittelten Indexwerte für die raschen und langsamen Augenbewegungen wurden zusammen mit dem Vigilogramm in einer Zeichnung dargestellt. Danach wurden für jede Dosisgruppe die Mittelwerte der Augenbewegungen errechnet (16).

Rasche Augenbewegungen treten gehäuft im Wachzustand auf und sind Ausdruck von motorischer Aktivität. Je ausgeprägter die Schläfrigkeit ist, desto stärker werden die raschen Augenbewegungen reduziert. Rasche Augenbewegungen und langsame Augenbewegungen verhalten sich in den einzelnen Phasen der Schlafstadien zwischen A_0 - B_1 reziprok. Ab dem EEG-Stadium B_1 nehmen sowohl die raschen als auch die langsamen Augenbewegungen ab.

GRAPHOELEMENTE:

Die Häufigkeit einzelner Graphoelemente des EEGs wie Vertex-Wellen, K-Komplexe, Sigma-Spindeln, Rho-Serien und Theta-Wellen-Gruppen wurden ebenfalls in 40 Sekunden-

Epochen in Absolutzahlen erfaßt und für alle registrierten Epochen addiert. Anschließend wurden die Mittelwerte berechnet und die Graphoelemente in einem Säulendiagramm dargestellt.

Im physiologischen Schlaf haben die einzelnen Graphoelemente folgende Bedeutung:

Vertex-Wellen	sind negative steile Wellen und treten in den Schlafstadien $B_1 - B_2$ in der Parietalregion mit einem umschriebenen elektrischen Feld um den Vertex auf.
K-Komplexe	sind bilaterale hohe langsame Wellen mit steilem Anstieg, deren absteigender Schenkel bisweilen von raschen Wellen überlagert ist. Sie treten hauptsächlich im leichten Schlaf auf und sind oft Reaktionen auf äußere Reize (Weckreize).
Sigma-Spindeln	bestehen aus Serien von Wellen mit einer Frequenz über 12/s und treten überwiegend in den Stadien C auf.
Rho-Serien	bestehen aus Serien von niedrigen, positiven, raschen, steilen Wellen

über der Okzipitalregion und treten
überwiegend in den Schlafstadien
 $B_1 - B_2$ (Endschlaf und Aufwachphase)
auf aber auch in den meisten anderen
Stadien.

Theta-Wellen-Gruppen bestehen aus bilateralen, relativ
regelmäßigen 7 - 5/s. Wellen mit
Amplitudenmaximum über der Schädel-
region und treten zumeist bei Vigi-
lanzschwankungen vor Eintritt
leichten Schlafes auf.

E. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Aus den Vigilosomnogrammen aller 12 Probanden einer Dosisgruppe wurden die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen nach den folgenden Formeln berechnet:

$$\text{Mittelwert: } \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$$\text{Standardabweichung: } s = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

Außerdem wurden für jede Gruppe die Mittelwerte der Indices der Augenbewegungen und der Graphoelemente berechnet.

Um zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied in der Wirkung der beiden Pharmaka auf die Vigilanz besteht, wurde jede Dosisgruppe von Flunitrazepam mit der entsprechenden Dosisgruppe von Lormetazepam verglichen. Dazu diente die

Einfache Varianzanalyse:

Mit der einfachen Varianzanalyse wird getestet, ob die beobachteten Differenzen der Mittelwerte von mehreren aufbereiteten Klassen (K) zufallsbedingt oder auf tatsächliche Unterschiede zurückzuführen sind. Es wird davon ausgegangen, daß sich jede einzelne Klasse aus mehreren Beobachtungen (n_i) zusammensetzt (die Anzahl der Beobachtungen der jeweiligen Stichproben kann gleich oder verschieden sein). Es ist die Nullhypothese zu testen, die besagt, daß die Mittelwerte aller beobachteten Klassen gleich sind (35).

Den Berechnungen wurden folgende Formeln zugrunde gelegt:

1. Mittelwert der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$\bar{X}_i = \frac{\sum_{j=1}^n x_{ij}}{n_i} \quad (i = 1, 2, 3 \dots k)$$

2. Standardabweichung der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$S_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^n x_{ij}^2 - n \bar{X}_i^2}{n - 1}}$$

3. Summe der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$\text{Sum}_i = \sum_{j=1}^n x_{ij}$$

4. Gesamtquadratsumme

$$SS_{\text{total}} = \sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

5. Quadratsumme zwischen den Mittelwerten der Klassen

$$SS_{\text{zwischen}} = \sum_{i=1}^k \frac{\left(\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{n_i} - \frac{\left(\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} \right)^2}{\sum_{i=1}^k n_i}$$

6. Fehlerquadratsumme = Quadratsumme innerhalb der Klassen

$$SS_{\text{innerhalb}} = SS_{\text{total}} - SS_{\text{zwischen}}$$

7. Anzahl der Freiheitsgrade von SS_{zwischen}

$$df_1 = k - 1$$

8. Anzahl der Freiheitsgrade von $SS_{\text{innerhalb}}$

$$df_2 = \sum_{i=1}^k n_i - 1$$

9. Gesamtheit der Freiheitsgrade

$$df_3 = df_1 + df_2 = \sum_{i=1}^k n_i - 1$$

10. Durchschnittsquadrat zwischen den Klassen

$$ms_{\text{zwischen}} = \frac{SS_{\text{zwischen}}}{df_1}$$

11. Durchschnittsquadrat innerhalb der Klassen

$$ms_{\text{innerhalb}} = \frac{SS_{\text{innerhalb}}}{df_2}$$

12. F - Wert

$$F = \frac{ms_{\text{zwischen}}}{ms_{\text{innerhalb}}}$$

Die Berechnungen wurden mit dem Tischrechner HP 95 der Firma "Hewlett & Packard" durchgeführt.

E R G E B N I S S E

IV. ERGEBNISSE

A. Gruppe 1: 0,5 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam

intravenös (n = 12)

Mittleres Alter und Gewicht siehe Tabelle 1

1. Mittelwertvigilosomnogramm mit Standardabweichung und Mittelwertokulogramm (siehe Abb. 6)

Nach einem dem Wachzustand entsprechenden Ausgangsverhalten von A_0 erfolgt nach Injektion ein rascher Eintritt von anhaltender Schläfrigkeit ($B_0 - B_1$) mit entsprechender Abnahme (von Häufigkeit) der RAB (des Wachzustandes), die bis zur 120. Minute reduziert bleiben und erst in späteren Epochen wieder höhere Werte erreichen. Dem entspricht das reziproke Verhalten der LAB, da das Stadium B_1 so gut wie nicht überschritten wird. Ab der 165. Minute Schwankungen zwischen den Stadien $A_2 - A_1$ und allmählicher Übergang in das Ausgangsverhalten (A_0).

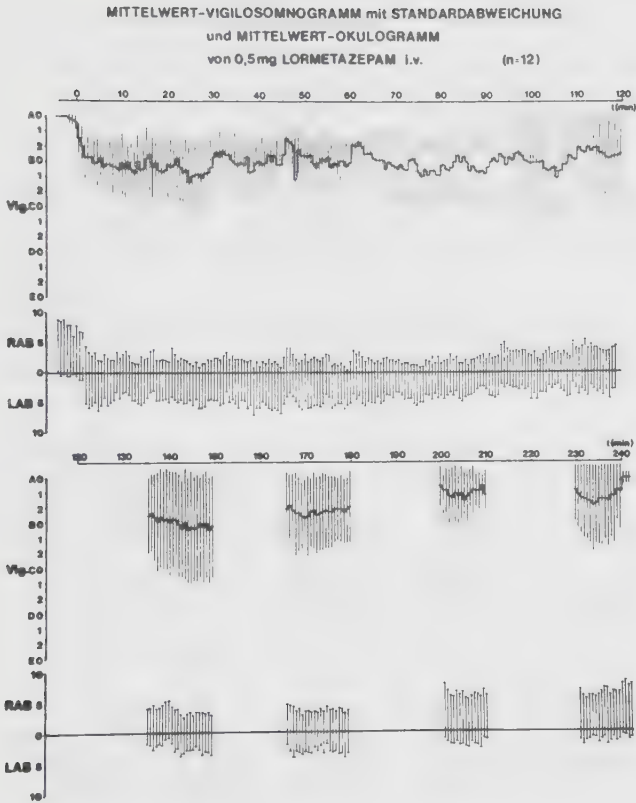


Abb. 6

2. Mittlere Indexwerte der Graphoelemente von Lormetazepam 0,5 mg/70 kg Körpergewicht (n = 12) (Abb. 7)

Die Verteilungsprofile der einzelnen Epochen zeigen einen relativ großen Anteil von Sigma-Spindeln im Vergleich zu den anderen Graphoelementen des Schlafes (Vertex-Wellen, K-Komplexe, Rho-Serien, Theta-Wellen-Gruppen). Diese Verteilungsprofile ändern sich während den einzelnen Epochen in Abhängigkeit von der Schlaftiefe.

Graphoelemente 0,5 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam intravenös

	γ	κ	σ	δ	ν
0' - 2 h	99,2	92,4	371,2	16,1	40,8
2 h 15' - 30'	9,0	22,8	29,0	4,4	6,9
2 h 45' - 3 h	9,3	12,5	20,5	0,25	3,5
3 h 20' - 30'	3,7	2,8	5,7	0,00	3,3
3 h 50' - 4 h	2,3	7,1	9,0	0,67	2,3
0 - 4 h	123,5	137,4	435,4	21,42	56,8
(7,58 W)					
=====					

Tab. 3

MITTLERE INDEXWERTE der GRAPHOELEMENTE
von LÖRMETAZEPAM 0,5 mg / 70kg KG (n=12)

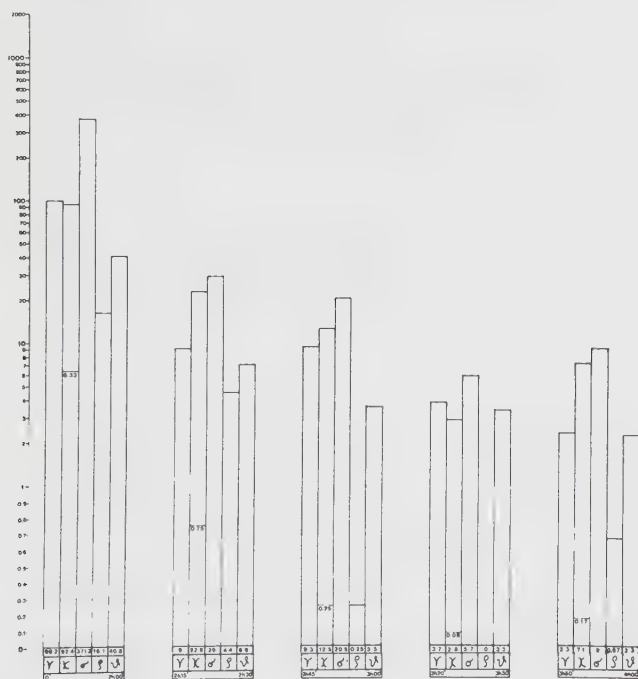


Abb. 7

3. Polygraphische Ableitung einer Versuchsperson
nach Gabe von 0,5 mg/70 kg Körpergewicht Lormeta-
zepam intravenös

Versuch 5 A, Schm. Kl. vom 18. 10. 1977

zu Abb. 8

Ausgangsverhalten: Regelmäßige, spindelige 10 - 11/s-Tätigkeit, 30 - 40 Mikrovolt. Im Okulogramm (OG) rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes.

2 Minuten post injectionem zeitweilig regelmäßige 6/s-Tätigkeit vorne. In der 4., 7. und 10. Minute Übergang in diffuse 4/s-Tätigkeit.

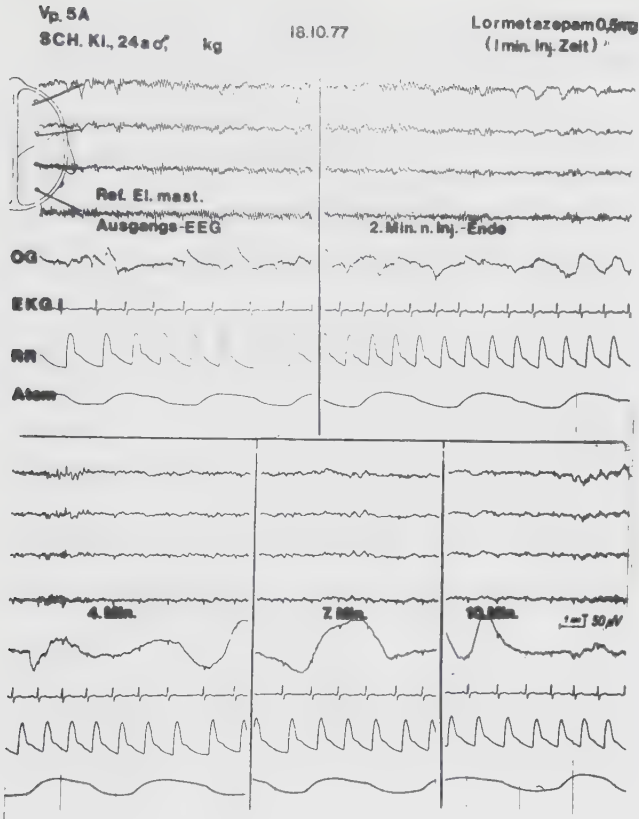


Abb. 8

zu Abb. 9 (Fortsetzung von Abb. 8)

15., 21. und 30. Minute: Wechselnde, gemischte, langsame und rasche Tätigkeit.

43. Minute: Höhere 3 - 5/s-Tätigkeit, Vertexwellen.

Im Okulogramm pendelförmige, langsame Bulbusbewegungen.

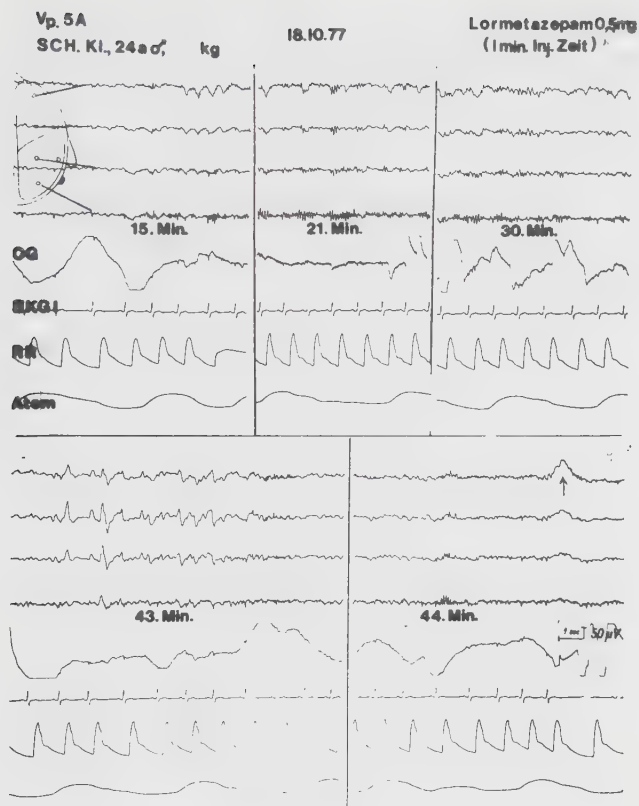


Abb. 9

zu Abb. 10 (Fortsetzung von Abb. 9)

56. - 78. Minute: Wechselnde, langsame Tätigkeit. In Intervallen reaktivierte Alphas- und regelmässige 7/s-Serien vorne.

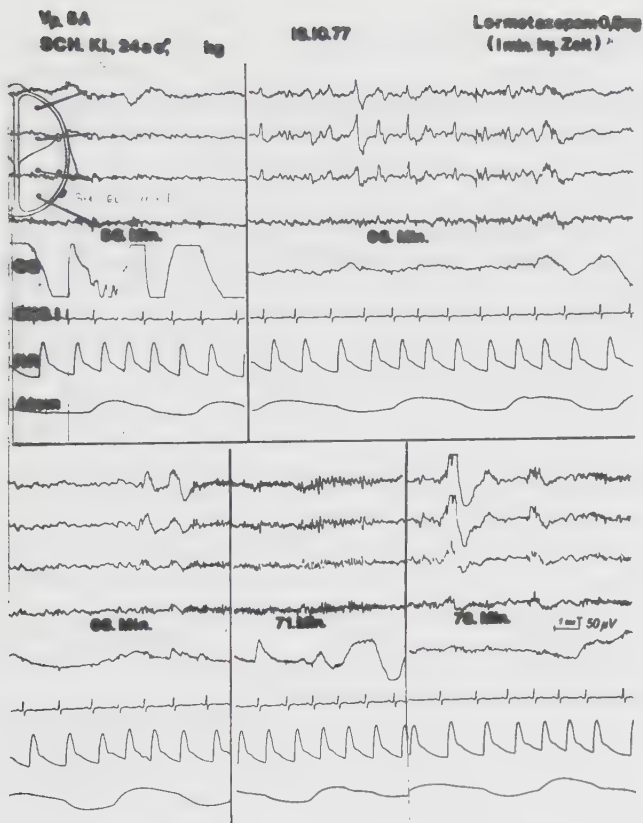


Abb. 10

zu Abb. 11 (Fortsetzung von Abb. 10)

88. Minute: K-Komplexe, Weckreaktion.

100. bis 120. Minute: Zeitweilige Rückkehr zum Ausgangsverhalten.

2 Stunden 19 Minuten bis 2 Stunden 50 Minuten: Wechselnde, gemischte, langsame und rasche Tätigkeit mit einzelnen Vertexwellen.

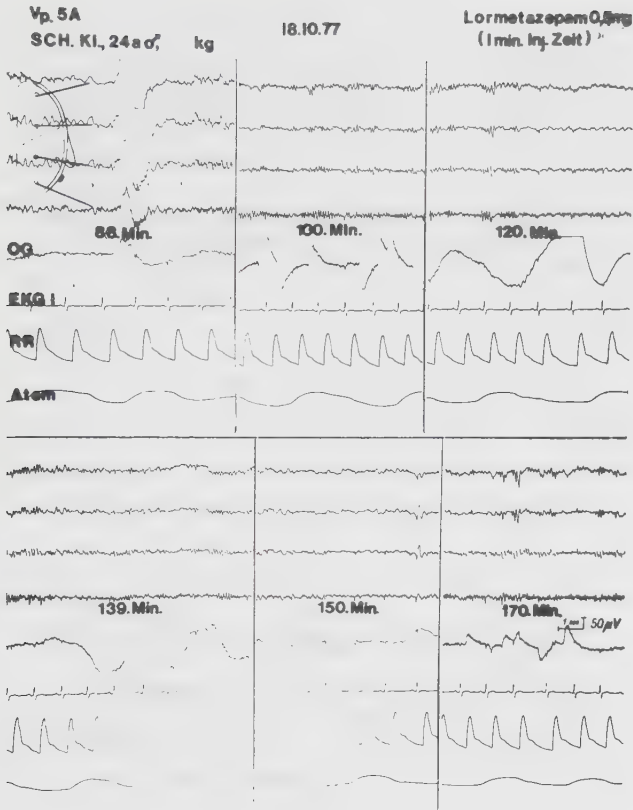


Abb. 11

zu Abb. 12 (Fortsetzung von Abb. 11)

3. - 4. Stunde: Zeitweilig regelmäßige Alphas-
tätigkeit entsprechend dem Ausgangsverhalten, zum Teil auf
10 - 12/s beschleunigt und unterlagerte, langsame Tätig-
keit.

Rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes und einzelne
langsame Bulbusbewegungen.

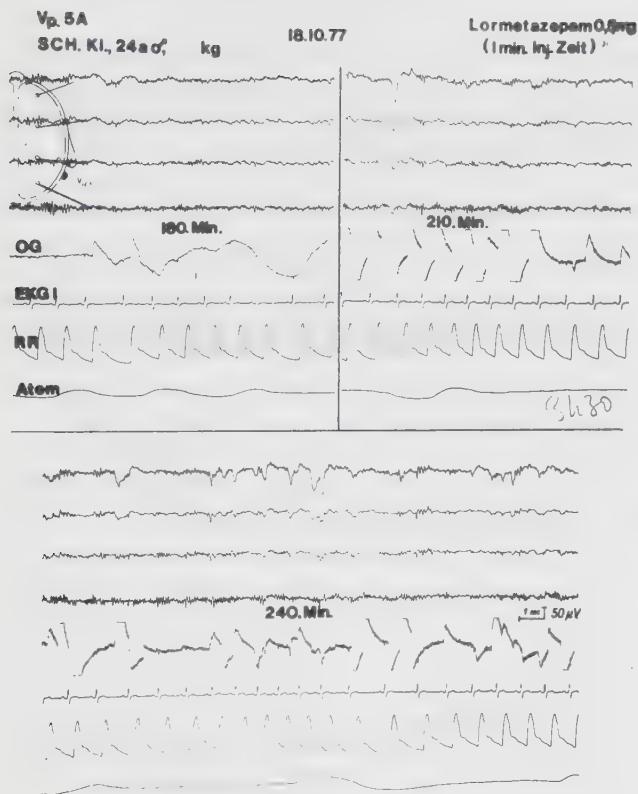


Abb. 12

B. Gruppe 2: 1,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam

intravenös (n = 12)

Mittleres Alter und Gewicht siehe Tabelle 1

1. Mittelwert Vigilosomnogramm mit Standardabweichung
und Mittelwert Okulogramm von 1,0 mg Lormetazepam
intravenös (Abb. 13)

3 Min. post injectionem: Nach einer normalen Ausgangslage von A_0 , rascher Eintritt von anhaltenden, leichten Schlafstadien und Abnahme der RAB mit reziprokem Ansteigen der LAB. Bei kurzfristigem Überschreiten der Schlaf-tiefe B_1 auch Abnahme der LAB. Über die gesamte Ableitungsdauer besteht eine große Streuung der einzelnen Meßwerte, welche als Ausdruck der individuell variierenden Wirkung des Pharmakons gewertet werden kann.

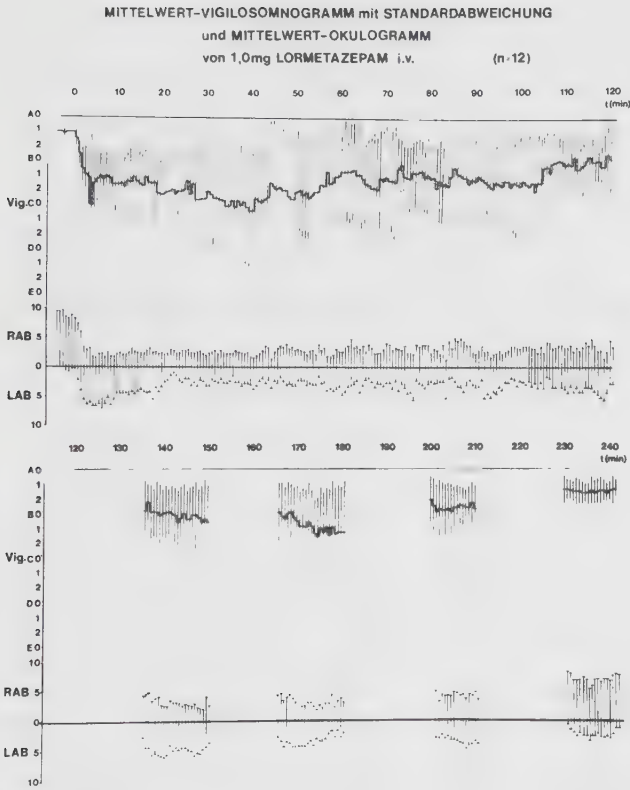


Abb. 13

2. Mittlere Indexwerte der Graphoelemente von Lormetazepam 1,0 mg/70 kg Körpergewicht intravenös (Abb. 14)

Die Verteilungsprofile zeigen im Vergleich zu 0,5 mg/70 kg Körpergewicht in einigen Epochen mehr Sigma-Spindeln und K-Komplexe, aber weniger Theta-Wellen-Gruppen. Auffällig ist die geringe Zahl von Graphoelementen in den letzten 10 Minuten der Ableitung bis zum Wecken der Probanden.

Graphoelemente 1,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam

	γ	χ	σ	δ	ν
0' - 2 h	42,8	123,4	499,3	19,3	1,4
2 h15'-30'	7,2	9,2	22,8	3,3	0
2 h45'-3 h	12,2	17,3	31,7	4,3	0,08
3 h20'-30'	1,25	2,9	11,4	0,5	0,17
3 h50'-4 h	0,08	0	0,08	0	0,33
0 - 4 h	63,53	152,8	565,28	27,4	1,98
		(8,08 W)			
=====					

Tab. 4

MITTLERE INDEXWERTE der GRAPHOELEMENTE
von LORMETAZEPAM 1,0 mg / 70 kg KG (n=12)

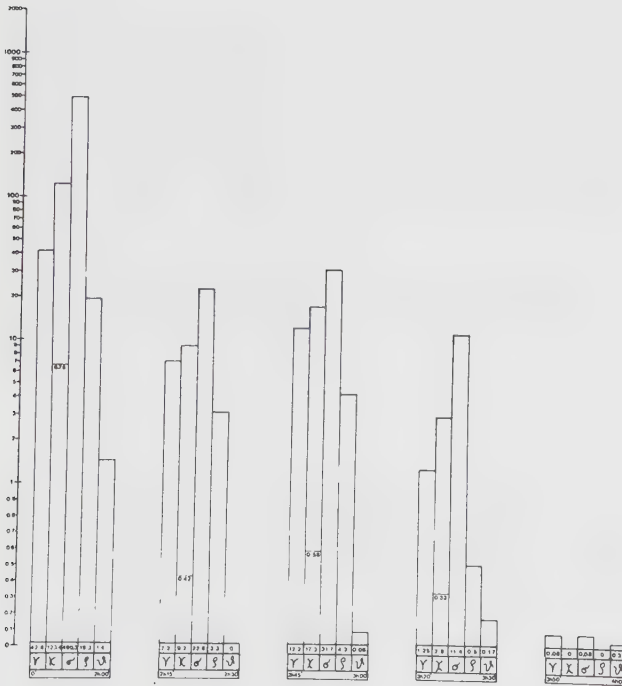


Abb. 14

3. Polygraphische Ableitung einer Versuchsperson nach
Gabe von 1,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam
intravenös

Versuch 2 A, Me.Be., 63 kg vom 19.9.1977

zu Abb. 15

Nach einem normalen Ausgangsverhalten mit raschen Augenbewegungen des Wachzustandes sieht man nach Injektion von Lormetazepam eine gemischte Tätigkeit von niedrigen, langsamen und raschen Wellen, dabei langsame Bulbusbewegungen.

29. Minute: Höhere unregelmäßige langsame Tätigkeit.

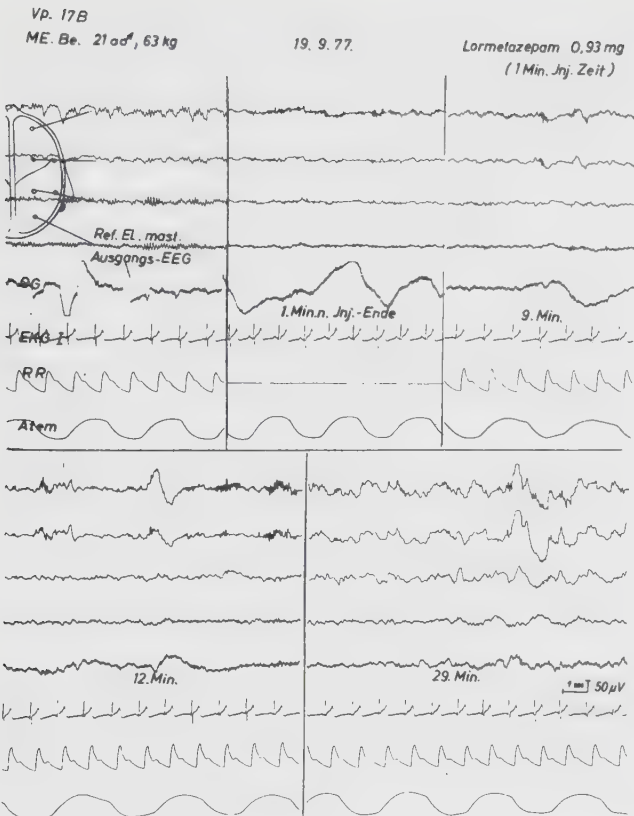


Abb. 15

Zu Abb. 16 (Fortsetzung von Abb. 15)

36. - 54. Minute: Serien von hohen langsamen Wellen,
zeitweilig überlagert von rascher Tätigkeit (zum Teil
im alpha-Bereich).

Vp. 17 B

ME. Be., 21.08.63 kg

19.9.77.

Lormetazepam 0.93 mg

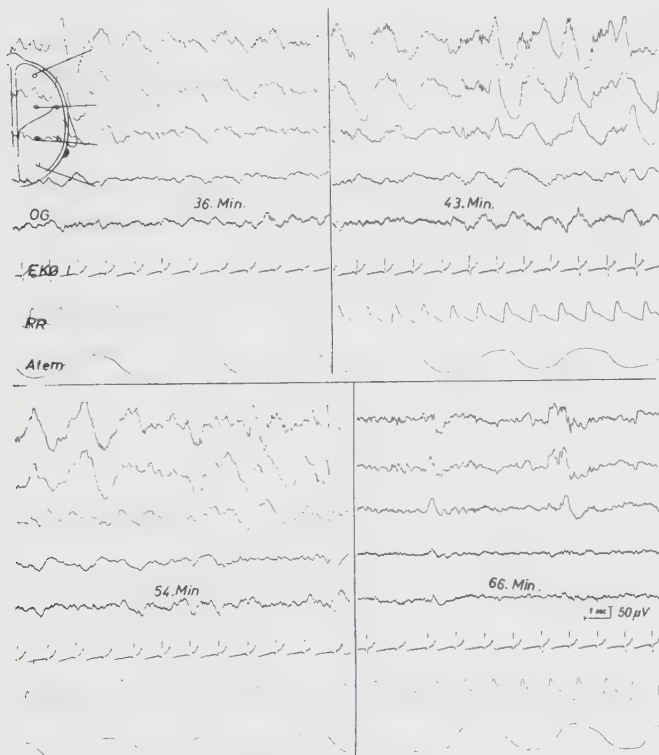


Abb. 16

Zu Abb. 17 (Fortsetzung von Abb. 16)

120. - 240. Minute: Langsame Rückkehr zum Ausgangsverhalten. Zeitweilig spindelige alpha-Tätigkeit, niedrige langsame Tätigkeit und vereinzelt Serien von höheren, langsamen Wellen und K-Komplexen. Dabei Serien von RAB und LAB.

In der 233. Minute und anschließend wurde eine REM-Periode mit niedriger Tätigkeit und einem Gemisch aus langsamen und raschen Bulbusbewegungen abgeleitet.

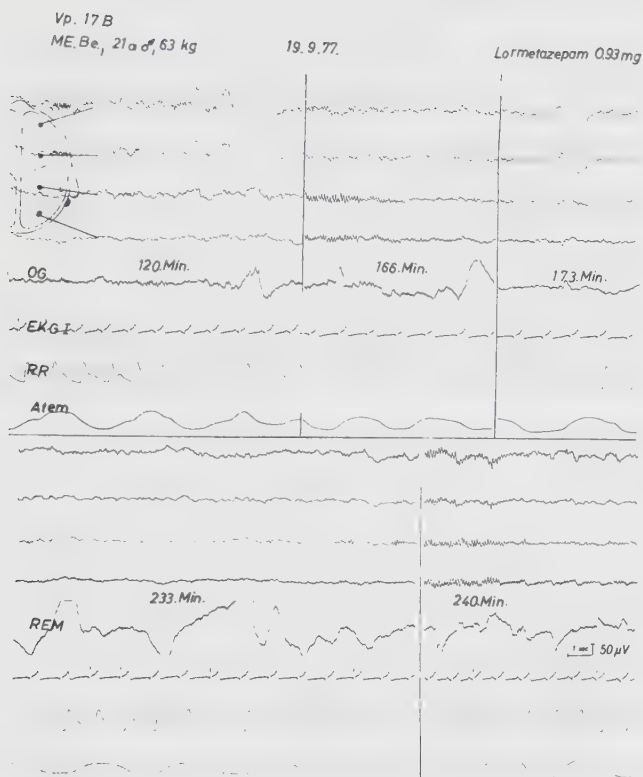


Abb. 17

C. Gruppe 3: 2,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam
intravenös (n = 12)

Mittleres Alter und Gewicht siehe Tabelle 1

1. Mittelwert-Vigilosomnogramm mit Standardabweichung
und Mittelwert-Okulogramm von 2,0 mg Lormetazepam
intravenös (Abb. 18)

Nach einem normalen Ausgangsverhalten von A_0 ist nach der Injektion ein rascher Übergang in Stadien der Schläfrigkeit zu beobachten, gefolgt von einem weiteren graduellen Absinken der mittleren Schlaftiefe bis zur 45. Minute. Nach der 45. Minute ist ein allmählicher Rückgang und längeres Verweilen im Zustand leichter Schläfrigkeit bis zum Abbruch des Versuches zu erkennen. Die starke Reduktion der raschen Augenbewegungen mit dem zeitweilig reziproken Verhalten der langsamen Augenbewegungen und auch die gelegentliche Abnahme der langsamen Augenbewegungen entspricht dem Verlauf des Vigilosomnogramms.

Nach der 135. Minute erfolgt eine deutliche Zunahme der raschen Augenbewegungen mit reziprokem Verhalten der langsamen Augenbewegungen.

Selbst nach dem Ende des Versuches (Wecken!) wird das Ausgangsverhalten A_0 nicht vollständig erreicht.

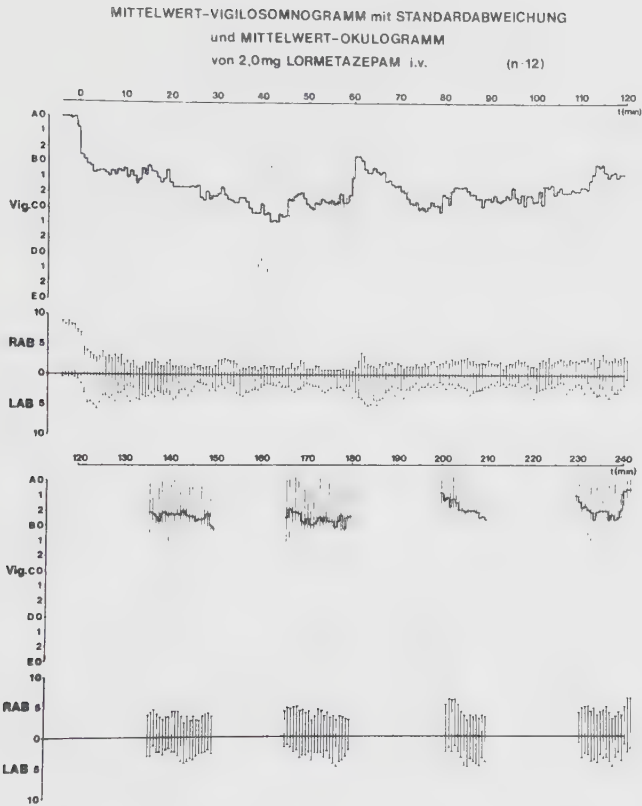


Abb. 18

2. Mittlere Indexwerte der Graphoelemente von Lormetazepam 2,0 mg/70 kg Körpergewicht intravenös (Abb.19)

Im Vergleich zu 1,0 mg/70 kg Körpergewicht ist bei ähnlichen Verteilungsprofil der Graphoelemente in den einzelnen Epochen eine noch größere Zahl von Sigma-Spindeln ersichtlich. Auch in der letzten Epoche bestehen relativ große Indexwerte von Sigma-Spindeln, K-Komplexen und Vertex-Wellen.

Graphoelemente 2,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam

	γ	χ	σ	ϑ	ν
0' - 2 h	57,7	135,2	492,7	13,7	7,3
2 h15' -30'	7,6	12,3	30,9	1,3	0,3
2 h45' -3 h	7,7	14,3	34,8	0,25	0,25
3 h20' -30'	2,7	3,0	17,1	0,00	0,00
3 h50' -4 h	6,3	6,6	15,6	0,00	0,00
0 - 4 h	82,0	171,4	591,1	15,25	7,8
(8,6 W)					
=====					

Tab. 5

MITTLERE INDEXWERTE der GRAPHOELEMENTE
von LÖRMEZAPAM 20 mg / 70 kg KG (n=12)

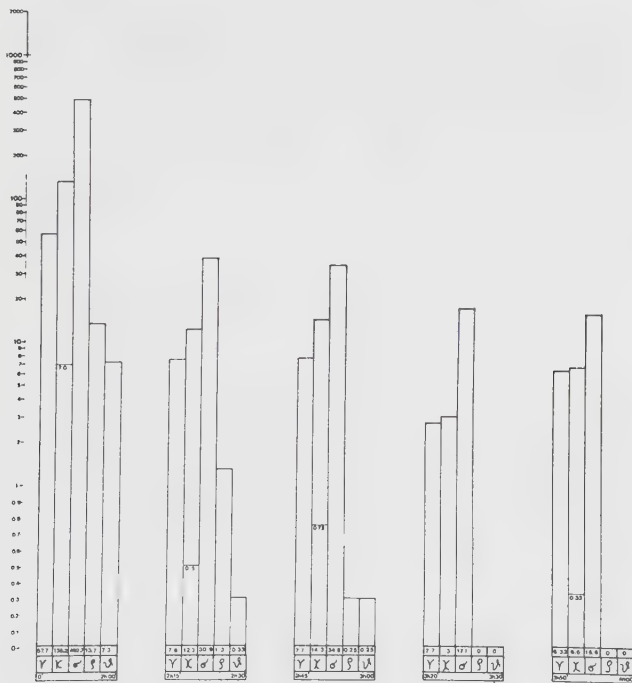


Abb. 19

3. Polygraphische Ableitung einer Versuchsperson nach
Gabe von 2,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam

Versuch 24a, DE. Pe., 72 kg vom 13.09.1977

Zu Abb. 20

Die EEG-Ableitung zeigt ein normales Ausgangsverhalten, die nach Injektion von Lormetazepam in relativ niedrige, langsame 4/s-Tätigkeit übergeht die von reichlicher, rascher, spindeliger Tätigkeit überlagert wird.

6 Minuten post injectionem: Einzelne höhere bilaterale Wellen (K-Komplexe).

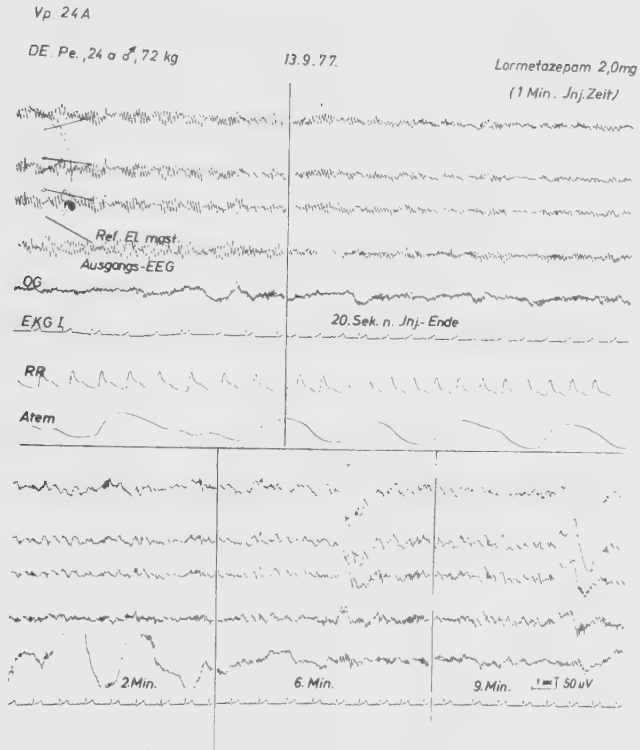


Abb. 20

Zu Abb. 21 (Fortsetzung von Abb. 20)

30. Minute: Zeitweilig hohe Serien von Delta-Wellen mit wenig rascher, niedriger und spindeligcr Tätigkeit.

Vp. 24 A

DE. Pe., 24a d, 72 kg

13.9.77.

Lormetazepam 2,0 mg

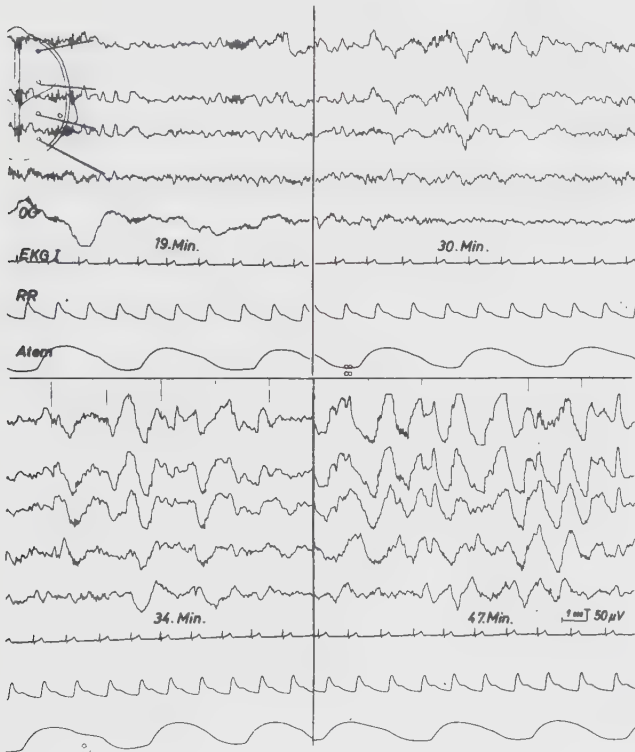


Abb. 21

Zu Abb. 22 (Fortsetzung von Abb. 21)

52. - 73. Minute: Gelegentlich Gruppen von hohen langsamen Wellen, gefolgt von niedriger langsamer Tätigkeit und spärlich rascher Tätigkeit.

95. Minute: REM-Periode mit raschen und langsamen Bulbusbewegungen.

107. Minute: Zeitweiliger Angleich an das Ausgangsverhalten.

Vp. 24 A

DE. Pe., 24 a d., 72 kg

13.9.77.

Lormetazepam 2,0mg

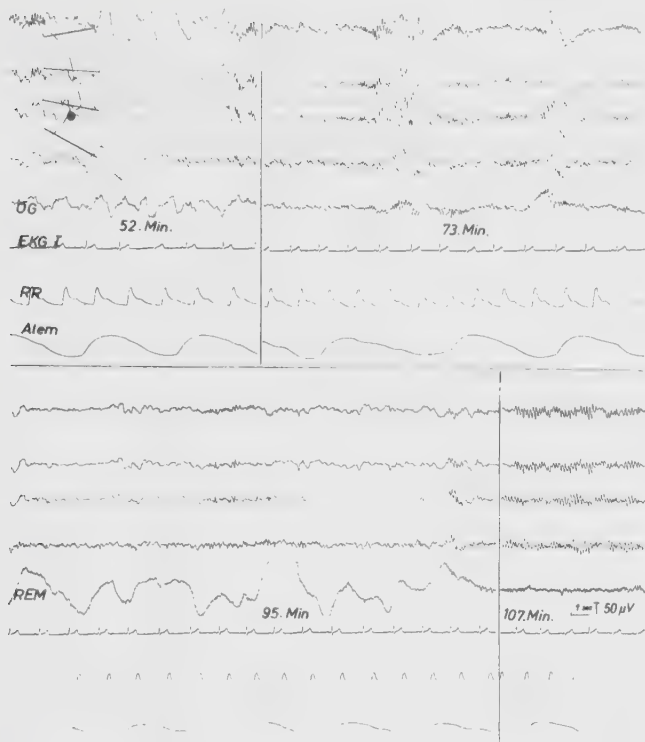


Abb. 22

D. Vergleichende Betrachtung von LORMETAZEPAM und
FLUNITRAZEPAM nach intravenöser Gabe

1. Verdachtsschlüssel

Vor dem Bekanntgeben des Verteilungsschlüssels der Doppelblindstudie stellten die Untersucher aufgrund eines Vergleiches der Einzel-Vigilosomnogramme und aufgrund ihrer während der Versuche gemachten Beobachtungen einen Verdachtsschlüssel auf. Dieser enthielt das nach ihrer Meinung für jeden Versuch verabreichte Pharmakon und die dazugehörige Dosis. Ein Vergleich von Verdachtsschlüssel und Verteilungsschlüssel sollte aufzeigen, ob sich die beiden Pharmaka bereits aufgrund der klinischen Eindrücke der Beobachter unterscheiden lassen.

Versuchs- Nr.	Pharmakon	Dosis
	<u>erkannt</u>	<u>erkannt</u>
	+ = ja	+ = ja
	- = nein	- = nein
1	+	+
2	+	-
3	+	+
4	+	+
5	+	-
6	+	-
7	+	-
8	-	-
9	+	+
10	+	+
11	+	-
12	+	+
13	+	+
14	+	-
15	-	-
16	+	-
17	+	-
18	+	-
19	-	+
20	+	-
21	+	+
22	+	-
23	+	+
24	+	+
25	+	+
26	-	+
27	+	-
28	+	+
29	+	+
30	+	-
31	+	+
32	+	+
33	+	-
34	+	-
35	+	-
36	+	+
	32 +	18 +
	4 -	18 -

Tab. 6

2. Vergleich der Mittelwert-Vigilosomnogramme von Lormetazepam mit denen von Flunitrazepam und deren Signifikanz

Es galt festzustellen, ob sich bei gleicher Dosierung der hypnotische Effekt der Substanzen Lormetazepam und Flunitrazepam signifikant unterscheidet. Zum Vergleich der übereinstimmenden Dosisgruppen von Lormetazepam und Flunitrazepam wurde eine einfache Varianzanalyse berechnet. Um die Mittelwertkurven der einzelnen Dosisgruppen von Lormetazepam und Flunitrazepam besser vergleichen zu können, wurden sie jeweils in einer gemeinsamen Abbildung graphisch dargestellt (siehe Abb. 23, 24, 25).

a. Mittelwert-Vigilosomnogramme von 0,5 mg/70 kg Körpergewicht (n = 12) Lormetazepam/Flunitrazepam mit Signifikanz der Unterschiede und Angabe der Signifikanzniveaus. (Abb. 23)

Der Verlauf der Kurven zeigt nach Lormetazepam geringere Schläfrigkeitsstadien ($B_0 - B_1$) als nach Flunitrazepam ($B_2 - C_0$). Der Unterschied ist in der Zeitspanne von der 0. bis zur 65. Minute post injectionem zeitweilig statistisch signifikant. Von der 135. Minute bis zur 240. Minute sind bei Lormetazepam tiefere Schlafstadien als bei Flunitrazepam zu beobachten. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant.

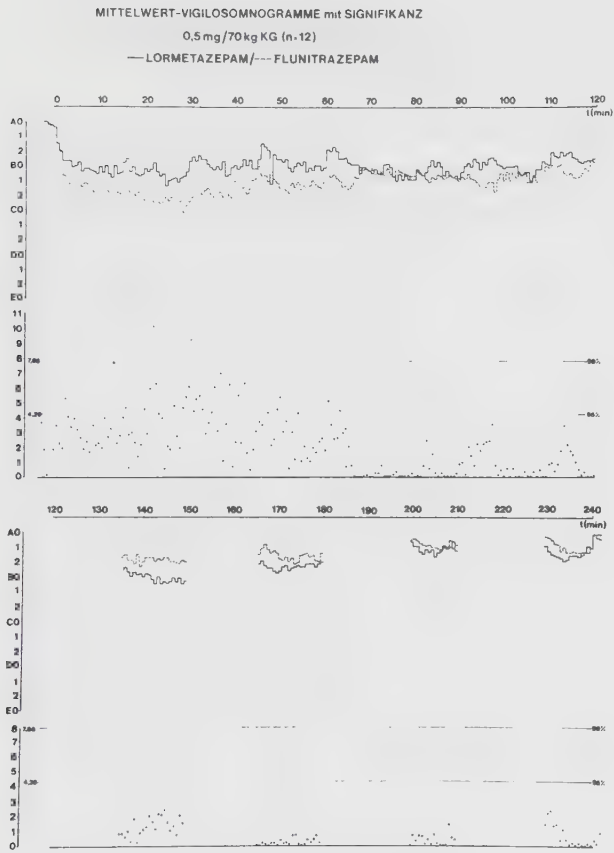


Abb. 23

- b. Mittelwert-Vigilosomnogramme von 1,0 mg/70 kg
Körpergewicht (n = 12) Lormetazepam/Flunitrazepam
mit Signifikanz der Unterschiede und Angabe der
Signifikanzniveaus (Abb. 24)

Die Mittelwert-Vigilosomnogramme von Lormetazepam/
Flunitrazepam verlaufen bei der Dosis von 1,0 mg während
der gesamten Ableitungsdauer sehr ähnlich. Über einem
Signifikanzniveau von 1 % konnten Unterschiede nur in der
84. Minute festgestellt werden. Über einem Signifikanz-
niveau von 5 % traten nur unmittelbar und innerhalb der
ersten 4 Minuten post injectionem Unterschiede zwischen
Lormetazepam und Flunitrazepam auf, wobei sich Flunitra-
zepam als stärker wirksam erwies. In der 57. Minute,
zwischen der 72. und 120. Minute und später zwischen der
205. und 210. Minute ist ein etwas tieferer Verlauf des
Mittelwert-Vigilosomnogramms von Flunitrazepam zu ver-
zeichnen, das sich aber nur in wenigen 40-Sekunden-
Epochen signifikant von dem Mittelwert-Vigilosomnogramm
von Lormetazepam unterscheidet.

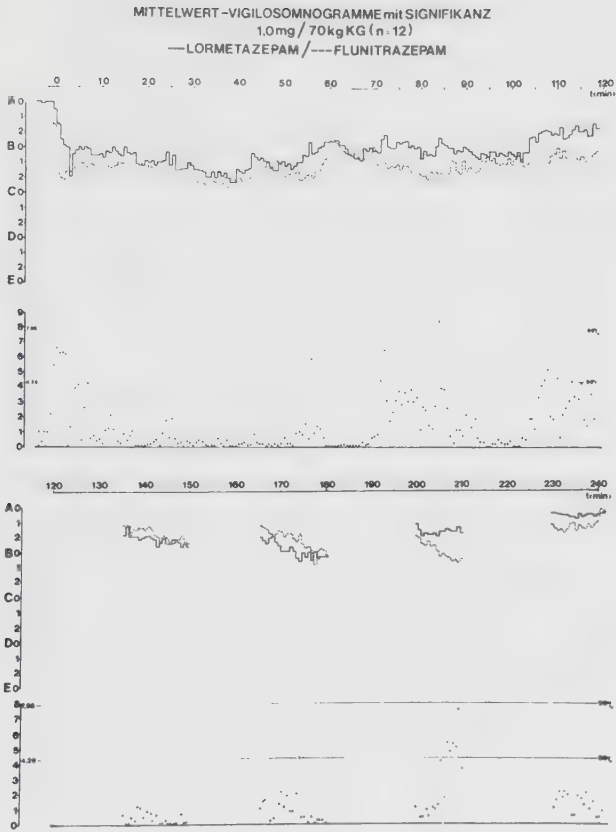


Abb. 24

c. Mittelwert-Vigilosomnogramme von 2,0 mg/70 kg
Körpergewicht (n = 12) Lormetazepam/Flunitrazepam
mit Signifikanz der Unterschiede und Angabe der
Signifikanzniveaus (Abb. 25)

Bei einer Dosis von 2,0 mg/70 kg Körpergewicht intravenös ist die hypnotische Wirkung von Flunitrazepam in den ersten 40 Minuten post injectionem deutlich stärker als nach Lormetazepam. In dieser Zeitspanne liegt der Unterschied zwischen den beiden Substanzen für mehrere 40 Sekunden-Epochen über dem Signifikanzniveau von 1 %. Auch in der 60. bis 65. Minute wirkt Flunitrazepam signifikant (Signifikanzniveau von 5 %) stärker. Auffällig ist der fast identische Verlauf der Mittelwert-Vigilosomnogramme von der 75. bis zur 110. Minute. Später weisen beide Substanzen bei der Dosis von 2,0 mg/70 kg Körpergewicht intravenös bis zur 240. Minute einen ähnlichen, nicht signifikant unterschiedlichen Verlauf der Mittelwert-Vigilosomnogramme auf.

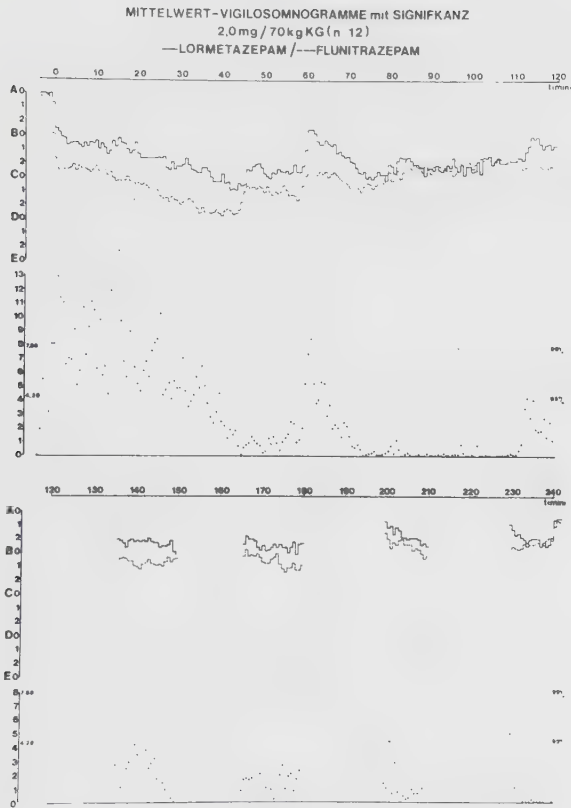


Abb. 25

d. Vergleich der absoluten Werte der Graphoelemente

0,5 mg/70 kg Körpergewicht

Graphoelemente	Lormetazepam	Flunitrazepam
Y	123 (106%)	116 (100%)
X	138 (76%)	180 (100%)
σ	435 (55%)	791 (100%)
g	21 (56%)	38 (100%)
u	56 (1514%)	4 (100%)

1,0 mg/70 kg Körpergewicht

Graphoelemente	Lormetazepam	Flunitrazepam
Y	63 (67%)	93 (100%)
X	152 (80%)	191 (100%)
σ	565 (52%)	1091 (100%)
g	27 (56%)	48 (100%)
u	2 (27%)	7 (100%)

2,0 mg/70 kg Körpergewicht

Graphoelemente	Lormetazepam	Flunitrazepam
Y	82 (150%)	55 (100%)
X	171 (63%)	274 (100%)
σ	591 (34%)	1719 (100%)
g	15 (65%)	23 (100%)
u	7 (49%)	14 (100%)

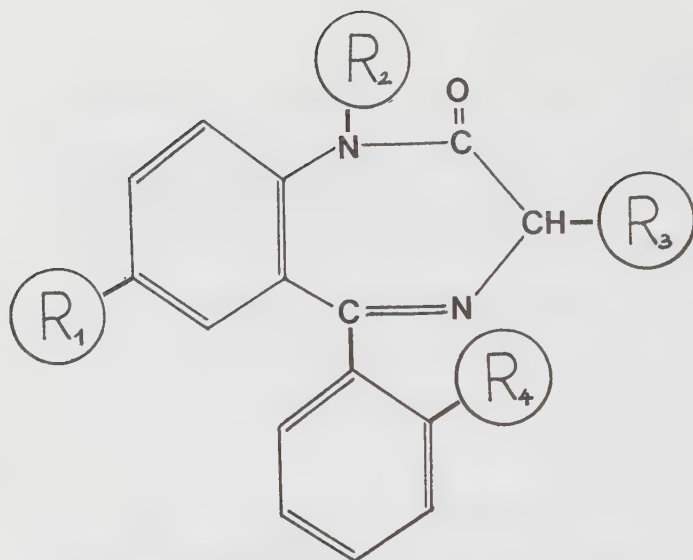
V. DISKUSSION

A. Vergleich der Wirkung von Lormetazepam nach Gaben von 0,5 mg/70 kg Körpergewicht, 1,0 mg/70 kg Körpergewicht und 2,0 mg/70 kg Körpergewicht intravenös

In der Psychopharmakotherapie und in der Entwicklung schonender Narkoseformen in der Anästhesiologie finden die Benzodiazepine in der modernen Medizin eine immer breitere Anwendung (2, 15).

Hinsichtlich ihrer klinischen Wirkungen unterscheiden sich die einzelnen in der Klinik angewendeten Benzodiazepinderivate vor allem in den Dosiswirkungsbeziehungen. In unterschiedlicher Ausprägung wirken sie anxiolytisch, muskelrelaxierend, antikonvulsiv, sedativ-hypnotisch und ~~narkotisch~~.

Entscheidend für die Wirkung von Lormetazepam ist eine neuartige Kombination bestimmter, im einzelnen von anderen 1,4-Benzodiazepinen abweichender Strukturelemente. Diesen abweichenden Strukturelementen lassen sich bestimmte pharmakologische Eigenschaften zuordnen, die jedoch auf molekularer Ebene noch nicht in allen Einzelheiten aufgeschlüsselt sind (10, 44). (siehe Abb. 26).



STRUKTURMERMALE VON LORMETAZEPAM UND FLUNITRAZEPAM

WIRKSTOFF	R_1	R_2	R_3	R_4
LORMETAZEPAM	Cl	CH_3	OH	Cl
FLUNITRAZEPAM	NO_2	CH_3	-	F

Abb. 26

Das Chloratom in Position 2 bedingt eine allgemeine Aktivitätssteigerung von Lormetazepam. Die Methyl-Gruppe in Position 1 verbessert die Lipoidlöslichkeit und damit die Membranangängigkeit, was einen rascheren Wirkungseintritt bedingt bei gleichzeitiger Verschlechterung

der hydrophilen Eigenschaften der Substanz. Das Chloratom in Position R4 verstärkt die krampfprotektiven Eigenschaften (4).

Die Hydroxylgruppe ermöglicht eine schnellere Veresterung mit Glukuronsäure und dadurch eine beschleunigte Elimination aus dem Organismus (Pharmakologische Eigenschaften von Flunitrazepam: siehe Dissertation Späth 1978).

In zahlreichen vorausgegangenen vergleichenden Struktur-Wirkungs-Betrachtungen mit anderen bekannten Benzodiazepinen hat Lormetazepam hinsichtlich der Pharmakologie und Pharmakokinetik Vorteile aufgewiesen, die hohe Erwartungen an dieses neu entwickelte Pharmakon knüpfen (31, 37, 39, 40).

Deshalb prüft die vorliegende Studie die Wirkung von Lormetazepam nach intravenöser Verabreichung in aufsteigenden Dosierungen von 0,5 mg/70 kg Körpergewicht, 1,0 mg/70 kg Körpergewicht und 2,0 mg/70 kg Körpergewicht. Auf einen Vergleich von Lormetazepam mit dem in der Anästhesiologie bereits verwendeten Flunitrazepam (Rohypnol^R) wird am Ende der Diskussion noch eingegangen.

Als Parameter für die Wirkung von Lormetazepam haben polygraphische Aufzeichnungen zur Erfassung von EEG,

Elektrookulogramm, Blutdruck und Atmung gedeutet. Durch die Berechnung der Mittelwerte der Vigilosomnogramme, der Okulogramme und der Graphoelemente ist die sedativ-hypnotische Wirkung von Lormetazepam und Flunitrazepam aufgezeigt und verglichen worden.

So hat sich gezeigt, daß unmittelbar nach der Injektion von Lormetazepam bei allen drei Dosierungen ein rascher Übergang in Stadien der Schläfrigkeit erfolgt ist, wobei diese Stadien mit steigender Dosierung auch schneller erreicht werden (siehe Abbildung 5, 6, 13, 18).

Im Vergleich zu einer früheren Studie erfolgte bei uns nicht erst ab der 15. Minute post injectionem ein Übergang in Schläfrigkeitsstadien, sondern bereits nach ca. 5 Minuten post injectionem von 0,5 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam (7). Auch bei Dosierungen von 1,0 mg und 2,0 mg ermittelten wir im Vergleich zu früheren Studien wesentlich kürzere Zeiten für das Überschreiten von Schläfrigkeitsstadien. So wurde das Stadium B₀ nach Gabe von 1,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam bereits nach 1,5 Minuten post injectionem (siehe Abb. 13) und nach Gabe von 2,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam nach 60 Sekunden post injectionem überschritten. Dieser schnell verlaufende Wirkungseintritt in bezug auf das ZNS beruht auf der hohen Lipoidlöslichkeit von Lormetazepam, bedingt durch den N-Methylsubstituenten

in Position 1 (44), den auch das Pharmakon Flunitrazepam aufweist (siehe Abb. 26).

Eine maximale Wirkung ist nach ca. 3 Minuten eingetreten, wobei die Gruppe mit der Dosierung von 0,5 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam eine geringere Schlaftiefe erreicht haben, als die Gruppen der Dosierung von 1,0 mg und 2,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam. Der Kurvenverlauf des Mittelwert-Vigilosomnogramms von 0,5 mg Lormetazepam hat deutlich gezeigt, daß das Stadium B₂ zu keinem Zeitpunkt der vierstündigen Aufzeichnung überschritten worden ist (siehe Abb. 6). Im Mittel ist die Kurve bis zur 180. Minute im Stadium B₀ verlaufen (siehe Abb. 5), wobei im Vergleich zu den Dosierungen von 1,0 mg und 2,0 mg Lormetazepam die Streuung der Einzelwerte geringer gewesen ist (siehe Abb. 13 und 18). Demzufolge ist also nach Verabreichung von 0,5 mg intravenös Lormetazepam nur eine leichte Schläfrigkeit mit Abnahme der Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit erzeugt worden.

Nach der Gabe von 1,0 mg Lormetazepam verweilten die Probanden bis zur 105. Minute im Schlafstadium B₂ und verweilten dann bis zur 240. Minute im Zustand leichter Schläfrigkeit (siehe Abb. 6, 13). Die Streuung der Einzelwerte war relativ groß.

Die Gruppe mit 2,0 mg Lormetazepam zeigte bis zur 45. Minute einen auffälligen Abfall bis in das Stadium C_0 (leichter Schlaf) (siehe Abb. 18).

Im Vergleich zu der Gruppe mit der 1,0 mg Dosierung Lormetazepam verlief das Mittelwert-Vigilosomnogramm der 2,0 mg-Dosis in tieferen Schlafstadien. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß sowohl bei der 1,0 mg- als auch bei der 2,0 mg-Dosierung die Streuung der einzelnen Werte außerordentlich groß war. Das Ausgangsstadium A_0 wurde im Gegensatz zu 0,5 mg bei 1,0 mg und 2,0 mg auch nach 240 Minuten nicht vollständig erreicht. Bei einem Vergleich der einzelnen Dosierungen von 0,5 mg, 1,0 mg und 2,0 mg Lormetazepam intravenös sieht man zwar eine stärkere Wirkung bei höherer Dosierung, doch muß man feststellen, daß die Standardabweichung bei den größeren Dosen ebenfalls größer ist. Daraus kann man schließen, daß die pharmakodynamische Wirkung von Lormetazepam in bezug auf die Schlafinduktion mit zunehmender Dosierung stark von individuellen Einflüssen mitbestimmt wird.

B. Vergleich der Augenbewegungen nach 0,5 mg/70 kg
Körpergewicht, 1,0 mg/70 kg Körpergewicht und
2,0 mg/70 kg Körpergewicht Lormetazepam intravenös

Die Analyse der Augenbewegungen dient der Bestimmung einer Änderung der motorischen Aktivität. Eine Abnahme der raschen Augenbewegungen wird bei einem Übergang vom Wachzustand in Stadien der Schläfrigkeit beobachtet, da bei einer besseren Entspannung die motorische Aktivität nachläßt. Je stärker die Schläfrigkeit, desto stärker ist auch die Reduktion der Indexwerte für die raschen Augenbewegungen. Man beobachtet ein reziprokes Verhalten von langsamen Augenbewegungen zu raschen Augenbewegungen nur bis zu einer Grenze von Stadium B₁ (Einschlaf- und Ausschlafstadium). Bei Überschreiten des Stadium B₁ nehmen auch die langsamen Augenbewegungen ab, es findet dann eine gleichsinnige Reduktion von raschen Augenbewegungen und langsamen Augenbewegungen statt.

Vergleicht man die Mittelwert-Okulogramme der Dosierungen von 0,5 mg, 1,0 mg und 2,0 mg-Lormetazepam, so sieht man bei 0,5 mg ein reziprokes Verhalten von raschen und langsamen Augenbewegungen, da bei einer Dosis von 0,5 mg Lormetazepam intravenös das Stadium B₁ nicht überschritten wurde. Im Vergleich dazu sind nach 1,0 mg und 2,0 mg Lormetazepam intravenös die raschen Augenbewegungen und

auch die langsamen Augenbewegungen stärker reduziert. Am deutlichsten ist die Reduktion bei 2,0 mg Lormetazepam. Man kann das als Ausdruck eines starken entspannungsfördernden Effektes der 2,0 mg Dosis werten. In den ersten 120 Minuten post injectionem sieht man bei 2,0 mg Lormetazepam intravenös sowohl eine Reduktion von raschen Augenbewegungen als auch von langsamen Augenbewegungen, da das Stadium B₁ in den ersten 120 Minuten fast durchgehend überschritten wird. Bei der 1,0 mg-Dosis beobachtet man eine Abnahme von raschen Augenbewegungen und langsamen Augenbewegungen nur zwischen der 20. und 55. Minute. Nach der 55. Minute ist hier wieder ein reziprokes Verhalten von raschen Augenbewegungen und langsamen Augenbewegungen zu beobachten. Von der 120. Minute bis zum Ende der Ableitungsdauer in der 240. Minute verhalten sich rasche Augenbewegungen und langsame Augenbewegungen bei allen drei Gruppen (0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg) reziprok, da bei keiner der Gruppen in den letzten 2 Stunden das Stadium B₁ überschritten wurde. Daraus kann man schließen, daß die maximale entspannungsfördernde Wirkung von Lormetazepam hauptsächlich in den ersten 2 Stunden zur Geltung kommt.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die motorische Aktivität schon bei der Dosis von 0,5 mg reduziert wird, daß diese Reduktion jedoch nach Dosen von 1,0 mg und 2,0 mg stärker ist und länger anhält.

C. Vergleich der mittleren Indexwerte der Grapho-
elemente von 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg Lormetazepam

Bei einem Vergleich der mittleren Indexwerte der Grapho-
elemente nach Injektion von Lormetazepam sieht man
große Indexwerte von Sigma-Spindeln, gefolgt von K-Kom-
plexen, Vertex-Wellen, Rho-Serien und Theta-Wellen-
Gruppen. Die Verteilungsprofile bleiben bei allen Dosen
in den jeweiligen Ableitungsepochen relativ gleich. Die
deutliche Prominenz der Sigma-Spindeln vor den Vertex-
Wellen und K-Komplexen kann als Ausdruck einer Aktiva-
tion rascher EEG-Tätigkeit durch Lormetazepam gewertet
werden. Vergleicht man die Absolutwerte (siehe Tabelle 3
u. 4) der 0,5 mg-Dosis mit der 1,0 mg-Dosis, so stellt
man bei der höheren Dosis größere Indexwerte von K-
Komplexen, Sigma-Spindeln, Rho-Serien und Theta-Wellen-
Gruppen fest. Dieser Unterschied ist beim Vergleich von
1,0 mg mit 2,0 mg nicht so stark ausgeprägt. Die Abso-
lutwerte drücken somit entsprechend den Vigilosomno-
grammen stärkere Schlafneigung nach Dosen von 1,0 mg
und 2,0 mg aus.

D. Vergleichende Betrachtung von Lormetazepam und
Flunitrazepam

Die durch diese Studie gewonnenen Ergebnisse der EEG-Aufzeichnungen, der Okulogramme und der Graphoelemente zeigen nicht nur die Wirkung von Lormetazepam in den Dosierungen von 0,5 mg, 1,0 mg und 2,0 mg/70 kg Körpergewicht intravenös, sondern sie ermöglichen auch einen Vergleich der Wirkungen von Lormetazepam und Flunitrazepam nach intravenöser Gabe.

Ein Vergleich der Mittel-Vigilosomnogramme von Lormetazepam und Flunitrazepam (Rohypnol^R) nach intravenöser Gabe zeigt, daß der Wirkungseintritt nach Gabe von Flunitrazepam schneller erfolgt ist und mit einem stärkeren Abfall der Vigilanz verbunden gewesen ist. Statistisch signifikant ist dies jedoch nur bei der 1,0 mg Dosis (Signifikanzniveau von 5 %) und bei der 2,0 mg Dosis (Signifikanzniveau von 1 %). Nach Gabe von 0,5 mg intravenös ist bei Flunitrazepam in den ersten 60 Minuten post injectionem zeitweise eine signifikant (Signifikanzniveau von 5 %) größere Schlafneigung feststellbar gewesen. Der mittlere Schlaftiefenverlauf nach Gabe von 1,0 mg hat kaum Unterschiede zwischen den beiden Substanzen ergeben. Die 2,0 mg Dosis-Gruppen haben in den ersten 30 Minuten nach Injektion bei einem Signifikanzniveau von 1 % Unterschiede aufgewiesen. Auch hier hat

sich Flunitrazepam als die stärkere Substanz erwiesen. Ab ca. der 60. Minute haben die Schlafprofile der drei Dosisgruppen (0,5 mg, 1,0 mg und 2,0 mg intravenös) ein angleichendes Verhalten gezeigt, im weiteren Verlauf sind nur noch wenige 40-Sekunden-Epochen mit signifikanten Unterschieden beobachtet worden. Aufgrund der großen Standardabweichungen ist ab der 60. Minute nach der Injektion kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wirkungen nach Gabe der beiden Pharmaka zu beobachten.

Bei allen drei Dosisgruppen ist zu Zeiten der Blutentnahme für die Bestimmung der Blutgasanalyse ein kurz andauernder Abfall der Vigilanzindizes beobachtet worden (besonders auffällig in der 45. und 60. Minute). Dieser Abfall der Vigilanzindizes (d.h. eine Verminderung der Schlaftiefe) ist nach Gabe von Lormetazepam stärker ausgeprägt gewesen und kann als Hinweis für eine leichtere Erweckbarkeit gedeutet werden.

Ein Vergleich der Häufigkeit von raschen Augenbewegungen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB) hat eine geringere Reduzierung derselbigen nach Gabe von Lormetazepam als bei Flunitrazepam gezeigt. Dies deutet auf eine geringere Hemmung der motorischen Aktivität und geringere Entspannungsförderung von Lormetazepam hin.

Die geringeren Absolutwerte der Graphoelemente des Schlafes von Lormetazepam im Vergleich zu Flunitrazepam drücken entsprechend den Vigilosomnogrammen eine geringere Schlafneigung desselbigen aus. Auch die für Benzodiazepinderivate typischen hohen Absolutwerte von Sigma-Spindeln als Ausdruck starker Aktivierung rascher EEG-Tätigkeit, war insgesamt bei Lormetazepam geringer ausgeprägt als bei Flunitrazepam.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

- A. Es wurde eine Doppelblindstudie durchgeführt, bei der die Wirkung von Lormetazepam in Dosen von 0,5 mg/70 kg Körpergewicht, 1,0 mg/70 kg Körpergewicht und 2,0 mg/70 kg Körpergewicht i.v. durch die Bestimmung der EEG-Stadien mit der von Flunitrazepam (Rohypnol^R) verglichen wurde.
- B. Der Versuch wurde an 36 gesunden Versuchspersonen durchgeführt, die sich freiwillig zur Verfügung gestellt haben. Die 36 Versuchspersonen wurden in 3 Gruppen (n = 12) eingeteilt:
- Gruppe 1: 0,5 mg/70 kg Körpergewicht
Lormetazepam/Flunitrazepam
- Gruppe 2: 1,0 mg/70 kg Körpergewicht
Lormetazepam/Flunitrazepam
- Gruppe 3: 2,0 mg/70 kg Körpergewicht
Lormetazepam/Flunitrazepam
- C. Nach intravenöser Gabe von Lormetazepam zeigten die EEG-Ableitungen ein Abweichen vom normalen wachen Ausgangsverhalten mit schnell eintretenden Übergängen in Stadien der Schläfrigkeit und des leichten bis mittleren Schlafes. Eine unterschiedliche Zunahme des sedierenden Effektes von Lormetazepam wurde mit steigender Dosis beobachtet. Die Wirkungssteigerung war zwischen der 1,0 mg und 2,0 mg Dosis am stärksten ausgeprägt.

- D. Die Indexwerte der raschen Augenbewegungen (RAB) und langsamen Augenbewegungen (LAB) zeigten, daß die entspannungsfördernde Wirkung nach Gabe von Lormetazepam hauptsächlich in den ersten zwei Stunden zur Geltung kommt, wobei dies bei der 2,0 mg Dosis am stärksten ausgeprägt war.
- E. Die großen Indexwerte der Graphoelemente, besonders jedoch die deutliche Prominenz der Sigma-Spindeln vor den Vertex-Wellen und K-Komplexen kann als Ausdruck einer Aktivierung rascher EEG-Tätigkeit durch Lormetazepam gewertet werden. Diese Anzeichen einer Schlafneigung waren besonders nach Dosen von 1,0 mg und 2,0 mg ausgeprägt.
- F. Im Vergleich zu Flunitrazepam erwies sich Lormetazepam insgesamt als das schwächere Benzodiazepin, obwohl signifikante Unterschiede hauptsächlich in den ersten 60 Minuten nach Injektion auftraten. Dieser Wirkungsunterschied zeigte sich vor allem bei der 2,0 mg Dosis, geringer bei der 0,5 mg Dosis und statistisch nicht relevant bei der 1,0 mg Dosis.

Literaturnachweis

1. Baust, W.: Die bisherige Grundlagenforschung zur Physiologie von Schlaf und Traum. Med. Monats-
spiegel Merck 6, 132 (1973).
2. Berlin, J., Hillscher, L., Fessl de Alemany, E.,
Kardruck, A., Bartholome, W. (1977): Tranquan-
gaesie als Alternativ-Narkoseverfahren für den
Katastrophenfall; Notfall Medizin, 3/4, 153.
3. Cavalli, L., Sforza: Biometrie, Grundzüge biolo-
gisch-medizinischer Statistik, Fischer, Stuttgart
1972.
4. Chen, G., Böhner, B.: Anticonvulsant Properties of
I-(I-Phenyl cyclohexyl) piperidine HCl and certain
other Drugs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106, 632
(1961).
5. Dement, W. and Kleitmann, N.: Cyclic variation in
EEG during sleep and their relation to eye movements,
body motility and dreaming. Electroenceph. clin.
Neurophysiol., 9, (1957), 673 - 690.
6. Doenicke, A., Fleischhauer et al.: Arterielle Blut-
gasanalysen nach drei i.v. applizierbaren Hypnotika
Etomidate, Thiopental, RO 5-4200 (Flunitrazepam).
7. Doenicke, A., Kugler, J., Kropp, W., Laub, M.,
Kalbfleisch: Der hypnotische Effekt eines Benzo-
diazepinderivates nach intravenöser Applikation (1978).
8. Doenicke, A., Kugler, J., Laub, M.: Evaluation of
recovery and "street fitness" by psychodiagnostic
tests and EEG. Canad. Anaesth. Soc. J. 14, (1967),
567.

9. Doenicke, A., Kugler, J., Spann, W., Liebhardt, E. und Kleinert, H.: Hirnfunktion und psychodiagnostische Untersuchungen nach intravenösen Kurznarkosen und Alkoholbelastungen. *Der Anaesthesist* 11, (1966), 15, 349 - 355.
10. Garattini, S., Mussini, E., Randall, L.: *The Benzodiazepines*. Raven Press, N.Y. (1973).
11. Gibbs, E. L. und Gibbs, F. A.: Diagnostic and localizing value of electroencephalographic studies in sleep. *Proc. Ass. Res. Nerv. Ment. Dis.*, Baltimore, 26 (1935), 113 - 1148.
12. Gibbs, F. A.: *Atlas of Electroencephalography* Addison-Wesley Press. Inc Band I 1950, Band II 1952. Cambridge. Mass., Band III 1964, Reading, Mass.
13. Gibbs, F. A., Gibbs, E. L. and Lennox, W. G.: Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch. Int. Med.*, 60 (1937).
14. Haefely, W., Cumin, R., Kulcsar, A., Polc, P. und Schaffner, R.: Symposium "Bisherige Erfahrungen mit Flunitrazepam, (Rohypnol^R)". Zusammenfassung der Vorträge, 13. Juni 1975.
15. Haldemann, G., Hossli, G., Schaer, H. (1977): Die Anaesthesie mit Rohypnol und Fentanyl bei geriatirischen Patienten; *Anaesthesist*, 26, 168.
16. Holzapfel, R.: Inaugural-Dissertation. Der Verlauf verschiedener Kombinationsnarkosen bei gesunden Versuchspersonen, München 1974.
17. Hümpel, M., Illi, V., Milius, W., Wendt, H., Kurowski, M. (1979). The Pharmacokinetics and Biotransformation of the New Benzodiazepine Lormetazepam in Humans-I. Absorption, Distribution, Elimination and Metabolism

of Lormetazepam - 5 - ^{14}C .

European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics 4: 237 - 243.

18. Jovanovic, U. J.: Der normale, abnorme und pathologische Schlaf. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin, 71, Kongreß 1965 München.
19. Kleitman, N.: Sleep and wakefulness. Chicago-London: University of Chicago-Press (1963).
20. Kugler, J.: Electroencephalographie in Klinik und Praxis, eine Einführung, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1966.
21. Kugler, J.: K-Komplexe, Leserforum Z.EEG-EMG, 1, 34 (1973).
22. Kugler, J.: Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen. Med. Monatsspiegel Merck 6, 141 (1973).
23. Kugler, J., Doenicke, A.: Amplitudes and evoked responses in the EEG in humans during sleep and anaesthesia. Progr. in Brain Res. Vol. 18, Sleep Mechanismus, Amsterdam: El sevier (1969).
24. Kugler, J., Doenicke, A., Laub, M.: EEG und motorische Aktivität unter der Narkose. Anaesthesiologiae internationale, V. Symp. Proceedings, Dresden 38 (1973).
25. Kugler, Doenicke, Laub. Metabolisch-toxisch verursachte amnestische Episoden, Münchner Medizinische Wochenschrift 117-40 (1975), S. 1585 - 1592.
26. Kugler, J., Laub, M.: Lambdoid-Wellen (Rho-Wellen) im Schlaf. Aus: The nature of sleep, Fischer (1973).
27. Kugler, J., Laub, M.: Lambda waves during sleep, EEG Clin. Neurophysiol. 30, 168 (1971).

28. Loomis, A. L., Harvey, E. N., Hobart, G. A.:
Distribution of disturbance patterns in the human
electroencephalogramm with special reference to
sleep. J. Neurophysiol. Springfield (1938).
29. Loomis, A. L., Harvey, E. N., Hobart, G. A.:
Potential rhythms of the cerebral cortex during
sleep. Science 81, 597 (1935).
30. Marti, W. K., Gumpenberger, H., Lucas, M., Vega,
H. F.: Evaluation of RO 5-4200 as principal narcotic
agent in 1.017 Anaesthesias for major surgery. Vortrag
4^e Congrès européen d'anesth siologie, Madrid 1974.
31. Paschetke, G.: Die Entwicklung von Lormetazepam aus
pharmakologisch-toxikologischer Sicht: Anaesthesiolo-
gie und Intensivmedizin 133 - Lormetazepam - Noctamid^R.
Springer Verlag, Berlin (1980).
32. Rechtschaffen, A. et al.: A manual of standardized
terminology, techniques and scoring system for sleep
stages of human subjects. Public Health Service.
US Government, Printing office, Washington, D.C. 1968.
33. Roth, B.: Narkolepsie und Hypersomnie vom Standpunkt
der Physiologie des Schlafes. VEB Verlag Volk und Ge-
sundheit, Berlin (1962).
34. Roth, M., Green, J.: The lambda wave as a normal
physiological phenomenon in the human EEG. Nature 172.
864, (1953).
35. Sachs, L., Statistische Methoden (1972).
36. Schenk, G. K.: Beiträge zum Symposium: "Die Quanti-
fizierung des Elektroencephalogramms". Arbeitsgemein-
schaft für Methodik in der Elektroencephalographie,
1973 in Jongny sur Vevey/Schweiz.

37. Schering AG: SHF 312, Spezielle Pharmakologie.
38. Schering AG: Studie HUM 119 - HZI 830 I.
39. Schering AG: Clinical Research Projects with WY 4082,
21. Sept. 1976 (Dr. OH).
40. Schering Studie: Prof. Itil, Türk HUM 119 A/B.
41. Schering AG: Prüfplan EXB 008 vom 20. Juni 1977.
42. Schering AG: Prüfinformation vom 14. Juli 1977, GP/Ha.
43. Schmidt, R. F.: Neurophysiologie, Springer-Verlag 228
(1971).
44. Steinbach, L. H., Randall, L. O., Banzinger, R. F.,
Lehr, H.: Structure-activity relationship in the 1,4-
Benzodiazepines series. Chemic. Const. and Pharmacodyn.
Action II (1967).
45. Ungerer, M. J., Erasmus, F. R.: Evaluation of a new
benzodiazepine, Flunitrazepam (RO 5-4200) as an
anaesthetic induction agent. Pres. at the Anaesthe-
sia Congress, Sept. 13 (1972), Johannesburg.
46. Wendt, G.: Flunitrazepam im menschlichen Körper.
Zusammenfassung des Vortrags, Symposium für bisherige
Erfahrungen mit Flunitrazepam, 1975.

Herrn Prof. Dr. A. Doenicke danke ich für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung. Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. J. Kugler und Frau M. Laub für die Auswertung der EEG-Befunde und ihre gütige Hilfe. Ferner bedanke ich mich bei Herrn Dr. H. Suttman und Herrn Dr. E. Göb, sowie bei allen Doktoranden dieser Studie für die gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Am 8. März 1950 wurde ich als Sohn von Lothar und Wilhelmine Woeller geb. Paquet in Frankfurt/Main geboren. Dort verbrachte ich neun Jahre und besuchte in dieser Zeit die "Montessori Schule" (1956/57) und die "Lieb-frauen Schule" (1957/59). Von 1959 bis 1963 besuchte ich die "Ecole d'Humanité", ein Internat in der Schweiz. 1963 trat ich in Frankfurt/Main in die "Frankfurt International School" ein, eine Schule in der der gesamte Lehrstoff in der englischen Sprache abgehalten wurde. Am 22.6.1968 erhielt ich das "High School Diploma". Ab September 1968 besuchte ich das Abendgymnasium "Maturum" und legte am 26.6.1970 die Reifeprüfung für Nichtschüler in Darmstadt ab. Anschließend, vom 11.1.1971 bis 30.6.1972, leistete ich meinen Zivilen Ersatzdienst in der "Tages-stätte für spastisch-gelähmte Kinder" in Mainz ab. Vom Wintersemester 1972/73 bis Sommersemester 1974 studierte ich Volkswirtschaft an der Universität Mainz. Im Wintersemester 1974/75 wurde ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München für das Studium der Medizin zugelassen, wo ich 1976 die Ärztliche Vorprüfung, 1977 den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, 1979 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und am 7.9.1980 den schriftlichen Teil und am 16.9.1980 den mündlichen Teil des dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung bestand.

